THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

MENTION MÉDECINE

ANNÉE 1929
Régime local

N° 1

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

André KLOTZ

né à Soultz-sous-Forêts (Bas-Rhin)
le 14 Avril 1900

LES ACCIDENTS MORTELS DE L'ANESTHÉSIE LOCALE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE, CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Président : M. G. CANUYT, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

MENTION MÉDECINE

ANNÉE 1929
Régime local

N° 1

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

André KLOTZ

né à Soultz-sous-Forêts (Bas-Rhin)
le 14 Avril 1900

LES ACCIDENTS MORTELS DE L'ANESTHÉSIE LOCALE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE, CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Président : M. G. CANUYT, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	WEISS C. ✲ ◎ I.
Assesseur		MERKLEN ✲ ◎ I.

Professeurs

Embryologie	MM.	ANCEL ✲ ◎ I.
Anatomie		FORSTER ✲ ◎ I.
Histologie		BOUIN O. ✲ ◎ I.
Physiologie		SCHAEFFER ◎ A.
Physique biologique		WEISS C. ✲ ◎ I.
Chimie biologique		NICLOUX ✲ ◎ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✲ ◎ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		AMBARD ✲ ◎ I.
Hygiène, Bactériologie		BORREL C. ✲ ◎ A.
Médecine légale		CHAVIGNY O. ✲ ◎ I.
Clinique médicale		MERKLEN ✲ ◎ I. BLUM Léon ✲ ◎ A.
Clinique chirurgicale		LERICHE O. ✲ ◎ I. STOLZ ✲ ◎ I.
Clinique ophtalmologique		N...
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✲ ◎ A.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✲ ◎ I
Clinique neurologique		BARRÉ ✲ ◎ A.
Clinique gynécologique et accouchements		N...
Clinique infantile		ROHMER ◎ I.
Clinique oto - rhino - laryngologique		CANUYT ◎ A.

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max ◎ A.	MM. FONTÈS
BELLOCQ ◎ A.	GÉRY ◎ A.
BOEZ ◎ A.	SCHWARTZ ◎ A.

Chargés de cours et Agrégés :

MM. BLUM (Paul) ✲ ◎ I.	MM. REEB ◎ A.
GELMA ◎ A.	SIMON
GUNSETT ✲ ◎ A.	TERRACOL ✲
HANNS ✲ ◎ A.	VAUCHER ◎ A.
HUMBERT ◎ A.	WEILL ◎ I.
KELLER ◎ A.	WEISS A.
LICKTEIG ◎ I.	

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GEORGES CANUYT

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et qui m'a facilité son exécution.

Hommage de respectueuse gratitude, pour la bienveillance qu'il m'a témoignée pendant que j'étais son interne.

A M. LE PROFESSEUR ALFRED SCHWARTZ

En témoignage de profonde reconnaissance pour son accueil bienveillant et son aide efficace.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548014_0021

A MES MAITRES DE L'INTERNAT

M. LE PROFESSEUR BARRÉ (1922)

Directeur de la Clinique neurologique

M. LE PROFESSEUR BLUM (1923)

Directeur de la Clinique médicale B

M. LE PROFESSEUR STOLZ (1926)

Directeur de la Clinique chirurgicale B

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

LES

ACCIDENTS MORTELS

DE L'ANESTHÉSIE LOCALE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE, CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

INTRODUCTION

Tandis que les dangers de l'anesthésie générale sont connus par tous les praticiens, l'anesthésie locale jouit actuellement auprès du monde médical de la réputation d'être une méthode exempte de tout risque, mettant l'opérateur à l'abri de tout danger et de tout accident.

La pratique montre que, malheureusement il n'en est pas tout à fait ainsi. L'anesthésie locale n'est pas, elle non plus, absolument inoffensive. De nombreux accidents ont même été rapportés ces dernières années, particulièrement en oto-rhino-laryngologie. Notre maître, M. le Professeur Canuyt, s'est depuis longtemps occupé de la question de l'anesthésie locale. Dans un livre fait avec Rozier, il a traité de l'anesthésie locale en oto-rhino-laryngologie. Plus récemment, dans un travail paru dans les « Monographies Internationales », il a repris ce sujet, et insiste entre autres sur les accidents mortels qui ont été observés.

Monsieur Canuyt a pu avoir communication, à la suite d'une enquête, d'une série de nouveaux cas, et c'est lui qui nous a inspiré le sujet de notre thèse. Il nous a paru important d'analyser dans notre travail, par une étude détail-

lée, les facteurs de risque des différentes manipulations, dont l'ensemble constitue l'anesthésie locale, d'en contrôler les règles, et de soumettre à une étude critique les problèmes qu'elle soulève.

Il importait avant tout d'établir dans quelles mesures les accidents attribués à l'anesthésie locale lui étaient réellement imputables ; ce n'est qu'alors qu'il était possible d'apprécier exactement le danger qu'elle fait courir, comparativement aux autres méthodes d'anesthésie : il fallait ensuite étudier les garanties qu'une technique rigoureuse offrirait contre les accidents. Les réponses à toutes ces questions permettraient de fixer d'une manière précise les contre-indications à l'anesthésie locale et d'étudier les mesures prophylactiques et curatives appropriées. Mais pour saisir la complexité des problèmes que pose ce chapitre clinique important, il nous a paru indispensable de revoir avant tout les bases expérimentales de l'anesthésie locale, spécialement celles qui concernent l'intoxication par les anesthésiques.

M. le Professeur Schwartz a bien voulu s'intéresser à notre sujet, et nous a apporté le concours précieux de son expérience. Nous avons entrepris sous sa direction une série de recherches à l'Institut de Pharmacologie.

Il semblait utile de ne pas limiter notre travail à l'oto-rhino-laryngologie, mais de considérer les accidents mortels de l'anesthésie locale dans leur ensemble. Nous avons donc étudié ceux survenus en chirurgie générale, en urologie, en ophtalmologie, en stomatologie, tout en nous intéressant spécialement au cas particulier de l'oto-rhino-laryngologie.

Les considérations que nous venons d'exposer nous ont amené à adopter le plan suivant pour notre travail :

Plan.

I. Etude expérimentale.

II. Etude critique de la bibliographie concernant les accidents mortels.

III. Etude clinique des accidents mortels.

IV. Etude étiologique et pathogénique.

V. Mortalité. Indications et contre-indications de l'anesthésie locale.

VI. Traitement prophylactique et curatif.

Aperçu historique.

Dès les débuts de l'anesthésie locale, les accidents causés par elle n'ont pas été sans impressionner les médecins. Dans les débats, souvent très mouvementés, qui eurent lieu dans les Sociétés Savantes, et à la suite desquels cette méthode a finalement acquis droit de cité en chirurgie, la question des accidents a tenu une large place.

Des travaux d'ensemble sur cette question, qui avaient pour but d'apprécier les dangers de la nouvelle méthode, n'ont pas tardé à paraître. Déjà en 1889, nous voyons en France un travail de Dufournier, basé sur 7 cas de mort, et la thèse de Delbosc, élève de Reclus, qui ne retient que 4 cas particulièrement suggestifs. En Allemagne, Falk s'occupe du même sujet en 1890. Il relève 5 cas de morts après anesthésie locale à la cocaïne. Weigand, élève de Braun, dans sa thèse de 1897, sur l'intoxication aiguë par la cocaïne, a déjà pu rassembler, en dehors de 8 cas de morts par ingestion, 11 cas de mort par anesthésie locale (2 par le pharynx, 1 par le larynx, 8 par injections dans des régions diverses). Bour, dans sa thèse en 1901, signale 4 nouveaux cas depuis 1890.

D'une façon générale, ces auteurs, partisans de l'anesthésie locale, cherchent à montrer la part qui revient aux fautes de technique dans ces cas malheureux. Bour en particulier relève la diminution de fréquence des accidents depuis 1890, en comparaison avec la période antérieure, pendant laquelle la technique de l'anesthésie et ses bases expérimentales étaient tout à fait imprécises.

Malgré tous les efforts des protagonistes de l'anesthésie

locale, celle-ci n'avait pas conquis la place à laquelle elle avait droit. Elle connut un nouvel essor après l'introduction de l'adrénaline en 1902, et de la novocaïne en 1905. Longtemps cette dernière parut offrir aux cliniciens une sécurité complète. Cependant, des cas d'intoxication grave, et même mortelle commencèrent à être relevés, et malgré les efforts faits en particulier par Braun, pour montrer les circonstances spéciales, anormales, dans lesquelles ces accidents étaient survenus, on dut finalement admettre que l'anesthésie localisée par la novocaïne n'était pas, elle non plus, exempte de dangers.

Denk, en 1920 et Wiedhopf en 1921 ont à nouveau étudié les dangers de l'anesthésie locale, en considérant particulièrement les succédanés de la cocaïne. C'est en 1919 que le Therapeutic Research Committee of the Council of Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association, ému par la relation d'accidents plus ou moins graves, survenus en particulier en oto-rhino-laryngologie, a décidé de soumettre la question de ces accidents à une étude approfondie. La section de laryngologie, d'otologie et de rhinologie de l'association a été chargée de former un comité à cet effet. Un premier rapport, signé Mayer, Skillern et Sonnenschein fut déposé en 1920 devant la section d'otologie, réunissant 21 cas de mort non publiés. Un 2e rapport déposé en 1921 par le même comité contenait 22 autres cas de mort. Ces deux études s'occupaient tout particulièrement de l'oto-rhino-laryngologie (Il ne s'agissait que des spécialistes des Etats-Unis).

Il est intéressant de noter en passant que l'enquête menée dans 30 journaux médicaux américains, y compris le *Journal of the American Medical Association*, n'avait obtenu qu'une seule réponse. Ce n'est qu'en adressant un questionnaire par lettre individuellement à tous les membres de l'association qu'on a obtenu 85 % de réponses. Ceci démontre bien la difficulté d'obtenir des renseignements dans cette matière.

Dans le désir d'étendre ses investigations aux autres spé-

cialités chirurgicales, et d'éclaircir également le côté pharmacologique de la question, le « Council » a formé un nouveau comité sous la présidence de Mayer, et qui comportait un représentant de chaque spécialité. Ce nouveau comité déposa un rapport en 1923 comprenant 43 nouveaux cas de mort, ainsi que des réflexions d'ordre pharmacologique et thérapeutique.

Par la suite, et sur la recommandation du Comité, un comité permanent pour l'étude de l'anesthésie locale fut institué et chargé de recueillir les faits concernant cette question. Deux articles supplémentaires ont été publiés ultérieurement par Mayer, l'un dans le *Medical Times* de novembre 1924, rapportant 6 nouveaux cas de mort, l'autre dans les *Annals of Otology* de mars 1928, avec 14 nouveaux cas de mort signalés au comité. Un travail très important a été fourni par ces différents comités ; leurs rapports sont publiés *in extenso* dans le volume de King (*Local anesthesia in oto-laryngology and rhinology*, New-York, 1926).

Une enquête analogue a été faite par Blegvad dans les pays scandinaves, qui n'a apporté que peu de cas nouveaux.

Notre maître, le professeur Canuyt a pour la première fois en France attiré l'attention sur les cas mortels à la suite d'anesthésie par la novocaïne à la Société française d'oto-rhino-laryngologie d'octobre 1926. Il a fait une enquête, au cours des années 1927 et 1928, sur les accidents mortels de l'anesthésie locale, au moyen de l'insertion d'un questionnaire dans les différents journaux médicaux. Comme chez Blegvad, les réponses reçues ont été moins nombreuses qu'on ne l'avait escompté. L'expérience américaine a montré qu'il faudrait s'adresser directement à chaque spécialiste, ce qui comporte des dépenses très considérables. M. Canuyt a rapporté à la dernière réunion de la Société française d'oto-rhino-laryngologie, octobre 1928 une étude sur les accidents mortels de l'anesthésie locale en oto-rhino-laryngologie, avec les résultats de son enquête. Cette communication sera publiée *in extenso* par les *Annales des maladies de l'oreille*.

Nous reproduirons les observations des 9 cas de mort qui lui ont été communiqués.

A côté de ces travaux d'ensemble, concernant les accidents par anesthésie locale dont nous venons de citer les principaux, des observations d'accidents mortels se trouvent isolées dans la littérature médicale.

* * *

PREMIÈRE PARTIE

Etude expérimentale.

Les données expérimentales qui sont à la base de l'anesthésie locale ont fait l'objet de très nombreux travaux. Kochmann, dans un récent rapport à la Société Allemande d'O. R. L. a rassemblé les faits les plus importants que doit connaître le spécialiste qui s'occupe d'anesthésie locale.

Nous avons nous-mêmes repris une partie des problèmes qui nous paraissaient être d'un intérêt particulier pour l'intelligence des accidents mortels en anesthésie locale.

Tout en donnant une revue d'ensemble des faits expérimentaux intéressant de plus ou moins près ce sujet, nous rapporterons les résultats de nos expériences personnelles.

Dans l'étude pharmacodynamique des anesthésiques locaux, deux ordres de faits absolument distincts sont à considérer. En effet, ces substances ont d'une part des propriétés locales, dont la plus importante est l'action anesthésique, et d'autre part des propriétés générales qui ont pour résultat, suivant la dose, une intoxication plus ou moins grave.

L'action locale est la seule que l'on recherche, et les efforts de l'anesthésiste tendent toujours à l'augmenter, en même temps qu'à diminuer l'action générale, inutile et gênante. Nous verrons quels sont les moyens employés pour y parvenir. Nous étudierons donc séparément ces deux groupes de propriétés.

Nous ne nous occuperons pas dans notre travail de toutes les méthodes d'anesthésie par agents physiques (froid, chaleur, compression, etc.) qui n'ont d'ailleurs que peu d'intérêt pour l'oto-rhino-laryngologie.

LES EFFETS LOCAUX DES ANESTHÉSIQUES

Il y a beaucoup de substances, qui, mises en contact avec des terminaisons nerveuses, agissent sur elles. En général, elles produisent un mélange de paralysie et d'irritation (« Anesthetica dolorosa » de Liebreich). Rares sont celles qui paralysent sans irriter, et seules celles-là peuvent être considérées comme des anesthésiques locaux proprement dits. Mais, à côté de cette action paralysante sur les terminaisons nerveuses, elles en exercent d'autres, utiles ou nocives, qu'il faut connaître, et avec lesquelles il faudra compter lorsqu'on emploiera les anesthésiques. Nous commencerons par étudier leur POUVOIR ANESTHÉSIANT.

Définition. — On appelle pouvoir anesthésiant la propriété que possèdent certaines substances d'abolir la sensibilité d'une région et de permettre ainsi un acte chirurgical. Cette abolition de la sensibilité peut être obtenue par plusieurs méthodes :

1° En mettant l'anesthésique directement en contact avec la surface du champ opératoire (anesthésie en surface des muqueuses) ;

2° En l'injectant sous le revêtement cutané ou muqueux (anesthésie par infiltration) ;

3° En l'injectant au niveau des troncs nerveux (anesthésie par conduction nerveuse, ou anesthésie régionale) ;

4° Par différents autres procédés (rachi-anesthésie, anesthésie veineuse, etc., qui n'entrent pas directement dans notre sujet.

L'étude expérimentale de ces différents modes d'anesthésie présente un grand intérêt. Nous décrirons les méthodes en usage qui permettent d'examiner et de comparer avec précision sur l'animal les anesthésiques locaux du point de vue de ces applications.

1. L'anesthésie en surface — Deux expériences classiques permettent de l'étudier, l'expérience de Tuerck sur la patte de la grenouille, et l'expérience de la cornée du lapin.

L'expérience de Tuerck consiste à plonger la patte d'une grenouille à moelle sectionnée dans la solution anesthésique, et de vérifier à quel moment disparaît la réaction (mouvement de retrait) déclenchée par l'immersion de la patte dans l'acide chlorhydrique dilué. Ce réflexe est constant, et le procédé peut être très bien employé pour comparer entre elles deux substances anesthésiques. Il est utile de placer l'animal à l'intérieur d'une chambre humide à température constante, les résultats étant très variables suivant la température à laquelle on opère L'expérience de Tuerck a été critiquée au point de vue de la précision des résultats, entre autres par Zorn. Il faut en effet lui objecter que la peau de la grenouille a une structure très particulière,peu comparable à la muqueuse humaine, ainsi que le fait remarquer Braun, et pas du tout à la peau humaine qui, dans les conditions de l'expérience est pratiquement imperméable à une solution anesthésiante.

Ces objections n'existent pas pour l'expérience de la cornée du lapin. Lorsqu'on instille dans la conjonctive d'un lapin une solution anesthésique on observe, au bout d'un certain temps, la disparition du réflexe cornéen. Le pouvoir anesthésique d'une substance peut être mesuré, en notant après quel délai ce réflexe disparaît. On constatera en même temps les effets irritants éventuels d'après l'aspect que prendra la conjonctive.

Un inconvénient de cette méthode est la difficulté de déterminer avec précision le moment de la disparition du réflexe.

Etant donné les imperfections de la méthode de Tuerck, et les difficultés d'appréciation précise qui existent pour le réflexe cornéen du lapin, nous avons essayé de mettre au point une méthode plus exacte en utilisant la muqueuse buccale du chien. Dans ce but, nous avons tenté, sur le conseil

de M. Schwartz de nous servir du « réflexe linguo maxillaire » (Cardot et Laugier). Voici en quoi consiste ce réflexe:

L'animal, attaché sur le dos, est endormi à l'aide d'un anesthésique général quelconque. Lorsqu'on pratique alors une excitation mécanique ou électrique, au niveau de la muqueuse buccale (vestibule, langue, palais, etc.), on observe un mouvement assez rapide d'élévation de la mâchoire, suivi tout de suite d'un abaissement. Ce réflexe se produit d'une façon très régulière et persiste lorsque l'anesthésie générale est déjà très profonde. D'après Cardot et Laugier il peut servir à apprécier la profondeur de l'anesthésie générale.

L'excitation faradique des muscles et nerfs masticateurs produit des contractions musculaires beaucoup plus diffuses nettement différentes du mouvement réflexe en question.

Les quelques essais que nous avons faits n'ont pas été couronnés de succès, ni chez le lapin, ni chez le chien. Nous n'avons en effet jamais pu obtenir l'abolition du réflexe, même en appliquant sur la muqueuse des solutions relativement concentrées de cocaïne, l'excitation électrique agissant vraisemblablement, dans nos conditions expérimentales trop en profondeur. Nous n'avons jusqu'à présent pas poursuivi ces essais.

2. L'anesthésie par infiltration. — Piquand et Dreyfus ont injecté chez le lapin l'anesthésique (novocaïne) sous la peau et concluent à l'anesthésie de la région infiltrée de l'absence de réaction de défense de l'animal au pincement. On voit que cette méthode manque de précision. C'est pour cette raison que, pour l'étude de l'anesthésie par infiltration, on utilise en général l'expérience du bouton dermique chez l'homme, le « Quaddelversuch » de Schleich et Braun.

Cette méthode consiste à injecter la solution anesthésiante par voie intra-dermique au niveau de l'avant-bras par exemple, puis de déterminer le moment où apparaît l'anesthésie, et sa durée. On notera aussi les effets irritatifs qui pourraient éventuellement l'accompagner. Cette façon de procéder présente comme avantages évidents de permettre une

analyse très précise des sensations du sujet, et de donner en même temps des résultats bien plus directement applicables à la clinique que ceux obtenus chez des animaux.

Mais elle présente les inconvénients inhérents à toute expérimentation chez l'homme : limitation dans le choix des substances utilisables, vu la nécessité d'éliminer toutes celles qui pourraient avoir un effet nocif quelconque, difficulté des recherches en série, etc. (1).

3. L'anesthésie par conduction nerveuse ou anesthésie régionale. — Deux méthodes sont utilisées, ayant toutes deux leurs avantages et leurs inconvénients.

La première consiste à imprégner de la substance anesthésiante un nerf moteur (le sciatique par exemple), mis à nu chez une grenouille. Le procédé est basé sur le fait que le nerf moteur se comporte qualitativement comme le nerf sensible. On détermine dans ces conditions à quel moment l'excitabilité faradique de l'appareil neuro-musculaire est abolie, et on compare entre eux les résultats obtenus pour différents anesthésiques. L'inconvénient principal de la méthode consiste précisément dans le fait d'opérer sur un nerf moteur, alors que c'est la réaction des fibres sensibles au poison qui nous intéresse au premier chef.

Cardot et Regnier qui ont pris comme test de l'anesthésie la diminution de la chronaxie du nerf, ont bien mis en évidence le fait déjà anciennement connu, que les fibres sensi-

1. M. Schwartz a bien voulu nous communiquer qu'il a fait quelques tentatives pour appliquer, en utilisant le réflexe de Cardot et Laugier, l'épreuve du bouton dermique chez l'animal. Voici comment il procède : l'animal, (le lapin se prête très bien à l'expérience) étant anesthésié à l'uréthane, le réflexe est provoqué par un choc d'induction de rupture et le seuil d'excitation exprimé par l'écartement des bobines. Ce seuil reste invariable tant que la narcose est profonde. Si l'on injecte dans ces conditions quelques gouttes d'une solution de cocaïne sous la muqueuse du palais, l'excitation électrique cesse bientôt d'être efficace dans la zone infiltrée. En exprimant le pouvoir anesthésiant d'une solution donnée par le temps au bout duquel le réflexe est aboli et la durée de cette abolition, il est donc possible dans des expériences en série portant sur un grand nombre d'animaux de comparer entre eux différents anesthésiques et d'en déterminer la valeur. Nous n'avons pas effectué de recherches de ce genre, mais nous pensons que la méthode est capable de donner des résultats satisfaisants.

bles sont paralysées longtemps avant les fibres motrices, la cocaïne étant 8 à 10 fois moins active sur ces dernières. C'est pour cela que la plupart des auteurs se sont appliqués à élaborer des méthodes permettant de mettre en évidence une action isolée du poison sur les fibres sensibles. On procède habituellement de la manière suivante (Sollmann, Fromherz, Gottlieb) :

On met à nu le nerf sciatique chez une grenouille à moelle sectionnée, on applique sur le nerf un tampon d'ouate imbibé de la solution d'anesthésique, et par une excitation, soit électrique soit mécanique, on déclenche de temps en temps un mouvement réflexe de la patte. Le moment de l'abolition du réflexe indique que l'anesthésie des fibres sensibles du nerf est réalisée.

Le phénomène est réversible. Après lavage au Ringer, la sensibilité de la patte reparaît. Il est recommandable de contrôler de temps en temps par des réactions de la patte opposée l'intégrité du pouvoir réflexe de la moelle.

Cette méthode a l'avantage de permettre plusieurs essais consécutifs sur la même grenouille, et donne par conséquent des résultats strictement comparables (1).

Parmi les constatations que l'on peut faire à l'aide de ces différentes méthodes d'examen du pouvoir anesthésiant nous relèverons les points suivants, d'un intérêt pratique immédiat :

Pour une substance donnée le pouvoir anesthésiant n'est pas le même pour chacun des trois modes d'anesthésie.

La novocaïne par exemple, qui est un excellent anesthésique par infiltration, est très inférieure à la cocaïne comme anesthésique en surface (2).

1. Certains auteurs, préférant mettre l'influx moteur à l'abri de l'action de l'anesthésique, utilisent comme test de l'anesthésie la disparition du réflexe contro-latéral dans l'autre patte. Le nerf est dans ce cas entièrement isolé, plongé (après amputation de la patte correspondante) dans la solution anesthésiante, et excité électriquement à des intervalles réguliers.

2. D'après Fromherz, ce mauvais effet de l'application en surface est dû à la diffusion trop rapide du poison dans les tissus environnants.

L'anesthésie se produit à partir d'une certaine concentration, plus ou moins élevée suivant le pouvoir anesthésiant de la substance employée. Elle se fait avec un temps de latence de plus en plus réduit à mesure que l'on augmente la concentration.

En se plaçant dans les conditions expérimentales rigoureuses que nous avons indiquées, il est frappant de voir la constance et la régularité des résultats, surtout si on prend le soin de faire des essais de contrôle sur le même animal.

Nous verrons p. 58 quels sont les moyens à notre disposition pour augmenter le pouvoir anesthésiant d'une solution, sans augmenter sa concentration.

(Pour le pouvoir anesthésiant comparé des différents anesthésiques, voir p. 57).

Effets accessoires de l'application locale des anesthésiques.

1. *Effets irritatifs.* — L'irritation locale des tissus se traduit par de la douleur et par des lésions cellulaires plus ou moins profondes. Un bon anesthésique local doit posséder ces effets d'une manière aussi réduite que possible comme c'est effectivement le cas pour les anesthésiques usuels (cocaïne, novocaïne, etc.). Mais plusieurs succédanés de ces substances qui avaient été mis dans le commerce ont dû être abandonnés, en raison même de cette action désagréable. On pourra se rendre compte de l'existence de celle-ci par l'épreuve du bouton dermique, et l'instillation de l'anesthésique dans l'œil du lapin.

2. *Effets sur les vaisseaux.* — L'action locale autant que l'action générale d'un anesthésique dépendent considérablement de l'état des vaisseaux à l'endroit de l'application. En effet, suivant leur état de dilatation ou de constriction, la résorption de l'anesthésique dans la circulation générale pourra varier, et avec elle l'intensité de l'action générale du poison.

La connaissance des actions vasculaires des différents anesthésiques est d'une importance primordiale, notamment pour le chirurgien qui veut les utiliser dans les interventions sur les cavités de la face. On doit exiger d'un bon anesthésique qu'il soit, ou vasoconstricteur, ou au moins qu'il ne s'oppose pas à l'action des agents vasoconstricteurs qui pourront, — comme l'adrénaline —, lui être associés.

L'action sur les vaisseaux peut être étudiée expérimentalement sur l'œil du lapin, où les modifications dans le calibre des petits vaisseaux conjonctivaux sont faciles à observer.

La cocaïne produit dans ces conditions une constriction intense des vaisseaux. Cette action n'est que très faible par contre lorsqu'on la recherche par perfusion sur une patte isolée de grenouille. Pour expliquer cette différence, on a émis l'hypothèse (basée aussi sur d'autres expériences), que l'action de la cocaïne consiste à rendre les vaisseaux périphériques plus sensibles à l'action de l'adrénaline circulant dans le milieu intérieur. Cette hypothèse explique que l'effet vasoconstricteur de la cocaïne ne puisse être obtenu que sur le sujet vivant.

Copeland a imaginé un dispositif très ingénieux pour étudier l'action de rétraction ou de gonflement que produit un anesthésique sur la muqueuse nasale. Après avoir trépané le sinus frontal d'un chat ou d'un chien, il fait passer par l'orifice ainsi créé un courant continu de solution de Ringer chaude, à une température constante. Le liquide ressort par la narine. Lorsque le flux est devenu régulier, il ajoute l'anesthésique qu'il veut examiner. L'écoulement se ralentit ou s'accélère suivant que cet anesthésique produit un gonflement ou une rétraction de la muqueuse.

Solutions anisotoniques

Braun et Heinze ont étudié en détail l'action de solutions de concentration variable en chlorure de sodium en injection

intra-dermique. Ils ont trouvé que les solutions hypotoniques, et particulièrement l'eau distillée, produisent au moment de l'injection une douleur vive qui persiste quelque temps et est suivie d'une anesthésie également passagère, appelée anesthésie par rétraction cellulaire (Schrumpfungsanästhesie).

Pour les solutions hypertoniques, l'injection n'est pas douloureuse mais l'endroit injecté le devient tout de suite après ; puis s'installe également une anesthésie, appelée anesthésie par gonflement cellulaire (Quellungsanästhesie). En outre, les solutions très diluées laissent un placard d'infiltration, l'eau distillée provoque même fréquemment une petite nécrose. Schleich avait essayé de se servir d'une solution de chlorure de sodium à 0,2 % pour l'anesthésie. Mais Braun fait remarquer que cette solution est encore douloureuse, et susceptible de causer des altérations locales. Il conclut qu'on doit chercher d'une façon générale à utiliser pour l'anesthésie locale par infiltration, des solutions isotoniques, en ajoutant du chlorure de sodium en quantité voulue aux solutions.

LES EFFETS GÉNÉRAUX DES SUBSTANCES ANESTHÉSIQUES

Leur connaissance est importante pour comprendre les accidents chez l'homme, pour faire la critique des observations cliniques, et pour étudier les mesures susceptibles d'éviter ces accidents.

L'étude sur l'homme est difficile, à cause de la complexité des circonstances cliniques dans lesquelles surviennent les intoxications. Il est donc d'un grand intérêt d'étudier ces intoxications sur l'animal, malgré les difficultés qu'il peut y avoir à appliquer les résultats des recherches de laboratoire à l'homme.

L'INTOXICATION PAR LES ANESTHÉSIQUES LOCAUX CHEZ LES ANIMAUX (1). CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Les différences dans les réactions individuelles des animaux (Idiosyncrasie)

On parle beaucoup en clinique d'idiosyncrasie. Par contre, on a l'habitude de dire : la toxicité d'une substance est de tant de cg. ou de gr. par kgr. de lapin ou de chien, comme s'il s'agissait d'une réaction physique ou chimique, devant toujours se produire mathématiquement de la même façon. Il faut bien savoir que, comme chez l'homme, il y a de grosses différences individuelles chez des animaux de même espèce, dans la sensibilité aux poisons.

Voici par exemple 6 souris, aussi semblables que possible l'une à l'autre, auxquelles on a injecté sous la peau la même quantité de chlorhydrate de cocaïne, 6 mgr. en solution à 3 %. Les résultats obtenus sont les suivants (Chiffres communiqués par M. le Prof. Schwartz) :

Souris	Premiers Symptômes	
1	Après 47 minutes	Trouvée morte le lendemain.
2	— 69 —	id.
3	— 10 —	Morte au bout de 25 minutes.
4	— 38 —	— 76 —
5	— 55 —	Trouvée morte le lendemain.
6	— 75 —	Vit encore le lendemain.

Nous voyons que ces animaux ont réagi très différemment (2).

1. Les effets pharmacodynamiques de la cocaïne ont été très bien étudiés. Il n'en est pas de même pour ses succédanés, en particulier pour le plus usuel, la novocaïne. Nous rapporterons à propos de chaque question à côté de l'étude de la cocaïne, ce qu'on sait sur la novocaïne.
2. Ces différences existent à un degré bien plus accentué pour la voie péritonéale (voir p. 38).

Les auteurs ont naturellement rencontré de telles différences individuelles dans leurs expériences (1) ; ils en donnent des interprétations diverses. Braun dit ne les avoir rencontrées qu'après des injections sous-cutanées de cocaïne, et les attribue à des variations dans la résorption du poison. D'après lui, elle n'existeraient pas lorsqu'on emploie la voie intraveineuse.

Deux hypothèses sont possibles pour expliquer ces faits ;

1° Ils pourraient résulter de différences dans la sensibilité individuelle des animaux au poison (2).

2° Ils seraient dus à des variations dans la vitesse ou l'intégralité de la résorption du poison. Sans pouvoir trancher cette question, il nous semble pourtant que l'absence des différences dans les effets de l'injection par voie intra-veineuse, affirmée par Braun, plaide en faveur de la deuxième hypothèse (3).

Braun dit avoir observé ces mêmes différences d'une expérience à l'autre chez le même animal. La voie sous-cutanée serait donc très infidèle. En réalité, il est très difficile d'avoir lors de la répétition d'une expérience des conditions rigoureusement identiques, ce qui est indispensable si on veut obtenir des résultats strictement comparables.

Il faudra veiller surtout au poids (4), et à l'état de nutrition et d'hydratation des animaux. Les expériences devront être espacées d'au moins 8 à 10 jours.

Nous avons l'impression qu'en tenant compte aussi rigoureusement que possible de tous ces éléments, la voie sous-cutanée peut être considérée comme une voie utilisable pour l'expérimentation. Nous lui trouvons un grand avantage ; elle permet d'opérer à peu près dans les mêmes conditions que l'anesthésie par infiltration en clinique.

1. Mosso et Adducco les ont observées très nettement chez le chien.

2. La sensibilité anormale à un poison est couramment désignée par le terme « Idiosyncrasie ».

3. Les résultats de nos expériences sur l'injection intra-péritonéale de cocaïne plaident dans le même sens (v. p. 38).

4. Nous avons vu dans certains cas, le poids des lapins changer de plusieurs centaines de grammes en quelques jours.

ANAPHYLAXIE. — SENSIBILISATION. — ACCOUTUMANCE

Richet est le seul auteur qui se soit appliqué à chercher si chez le cobaye et le lapin, la cocaïne pouvait produire des réactions anaphylactiques. (Injection massive préparante + injection minime déchainante.) Ses résultats ont été à peu près négatifs.

Mais d'autre part, si les cocaïnomanes arrivent à utiliser des doses considérables de cocaïne (1) certaines observations cliniques évoquent au contraire l'idée d'une sensibilisation. Ces oppositions de faits ont engagé plusieurs auteurs à rechercher ce qui se passe lorsqu'on applique d'une façon répétée la même dose du toxique à un animal. Dès l'abord, il faut distinguer les cas où les administrations de poison ont été faites tous les jours ou à peu près (possibilité d'effets cumulatifs), de ceux où elles ont été faites à intervalles suffisamment espacés pour éliminer cette cause d'erreur (2). Ainsi Adducco qui a trouvé des effets plus intenses du poison lorsqu'il répétait l'injection de cocaïne, n'avait laissé que 2 à 3 jours d'intervalle entre ses expériences.

Avec des injections espacées, Grode dit avoir constaté « plutôt de l'hypersensibilité ». D'après Custer, au contraire, il y aurait de l'accoutumance. Wiechowsky par contre n'aurait trouvé chez le chien aucune modification de la sensibilité. D'autres auteurs ont fait des constatations négatives analogues (Poulsson).

Nous avons eu à de fréquentes reprises, l'occasion de réinjecter de la cocaïne à des lapins, après des intervalles variables, toujours au-dessus de 10 jours. Nous n'avons

1. Il n'est pas sûr que ceci soit dû à une accoutumance. On a constaté que chez ces sujets, la résorption peut être considérablement diminuée

2. Cette possibilité d'action cumulative existe, puisqu'on sait que la cocaïne s'élimine assez lentement (Eggleston et Hatcher). Il faut également tenir compte de modifications dans l'état de l'animal dues à une intoxication chronique, telles qu'elles sont notées par Adducco.

jamais rien observé de bien net, et qui puisse parler en faveur, soit d'une augmentation de la sensibilité, soit d'une accoutumance du lapin à la cocaïne.

En résumé, ni l'étude de la bibliographie, ni nos expériences personnelles ne permettent d'affirmer qu'il y ait chez l'animal des possibilités de sensibilisation ou d'accoutumance. Les rares faits positifs signalés sont sujets à discussion en raison des différences de réaction qu'on peut être amené à observer en dehors de ces faits particuliers.

Symptomatologie de l'intoxication par les anesthésiques locaux chez les animaux de laboratoire (1).

La symptomatologie de l'intoxication par la cocaïne a été traitée d'une façon assez sommaire par les auteurs. Nous avons essayé de la préciser au cours de nombreuses expériences sur la souris et le lapin, où nous avons porté notre attention notamment sur l'atteinte par le poison des réflexes d'équilibration et de posture.

L'intoxication a la cocaine chez la souris.

Doses faibles (p. ex. 3 mgr. de chlorhydrate de cocaïne pour une souris de 25 gr.)

On remarque une agitation motrice plus ou moins accentuée, une accélération de la respiration.

Doses moyennes (p. ex. 4 mg. pour une souris de 25 gr.). On peut distinguer trois phases :

1. Les effets généraux de la cocaïne et de ses succédanés sont très semblables, la question de dose mise à part, surtout en ce qui concerne l'atteinte du système nerveux. Eggleston et Hatcher affirment cette analogie des symptômes pour le chat. Ils signalent par exemple, qu'avec une demi-dose mortelle de cocaïne + une demi-dose mortelle de novocaïne, on obtient les mêmes effets qu'avec une dose mortelle de l'une d'elles. Nous avons nous-mêmes été frappés par la similitude de la symptomatologie entre la cocaïne et la novocaïne chez la souris.

1° *Phase d'agitation et de titubation.* — Elle débute après un temps de latence variant de 3 à 10 min. après l'injection. L'animal devient agité, court dans tous les sens à travers sa cage. Mais bientôt ses mouvements sont un peu désordonnés, brusques, comme spasmodiques, il « titube ». Les réflexes aux mouvements progressifs (1) sont exagérés, et présentent un caractère spasmodique, mais les réflexes d'attitude et d'équilibration sont encore parfaitement conservés. Cette phase ne dure qu'environ 1/2 à 2 min.

2° *Phase de paralysie des réflexes de posture.* — Bientôt, l'animal devient de plus en plus maladroit. Les réflexes aux mouvements progressifs disparaissent les premiers et très rapidement. Puis nous assistons à un affaiblissement des réflexes corporo-corporels, se manifestant par une lourdeur du train postérieur de plus en plus accusée ; enfin la paralysie complète de ces réflexes a pour résultat que le train postérieur s'affaisse comme un masse inerte. Bientôt, les deux réflexes cervico-corporels, concernant respectivement l'arrière-train et l'avant-train, font défaut l'un après l'autre. L'animal est sur le flanc, mais la tête conserve encore son attitude normale. Puis la disparition des réflexes corporo-céphaliques et labyrinthiques « de maintien de l'attitude céphalique normale », a comme conséquence la chute de la tête sur le côté. D'autres symptômes font également leur apparition : les extrémités se trouvent dans un état de contraction tonique en extension et tout le corps est animé de mouvements convulsifs cloniques. Un examen attentif des mouvements montre qu'ils sont en réalité de deux sortes :

a) Des petites contractions musculaires très rapides de tout le corps, véritables secousses cloniques, survenant par crises.

b) Des contractions de groupes de muscles synergiques, aboutissant à de véritables mouvements de locomotion (Laufbewegungen, voir aussi Custer). Ces mouvements disparaissent lorsqu'on place l'animal sur une grille où il peut s'accrocher. Il s'agit donc dans ce cas non de convulsions, mais de tentatives volontaires ou réflexes de l'animal pour se relever.

Tous les réflexes sensitifs (au pincement, cornéen, etc.) et surtout les réflexes acoustiques sont très nettement conservés, même exagérés, à ce stade de l'intoxication. La respiration est saccadée et rapide. Cette phase dure à peu près 10 min. L'animal devient

1. Voir pour la description, la nomenclature et les méthodes d'examen des réflexes (cinétiques et statiques) de posture, l'ouvrage fondamental de Magnus. *Körperstellung* (Springer, 1924), et le travail de Schwartz, *Revue d'Oto-Neuro-Oculistique*, t. III, nos 7 et 8, 1925.

alors de plus en plus inerte. Les réflexes d'équilibration céphalique ont complètement disparu, les réflexes sensitifs et acoustique deviennent moins vifs. La respiration est de plus en plus saccadée et se ralentit.

3° *Phase de cessation progressive des symptômes.* — La souris parcourt les différents stades de l'intoxication dans le sens inverse, et à peu près 1 h. 1/2 après l'injection, elle pourra de nouveau se tenir sur ses pattes et circuler (1).

Doses fortes (p. ex. 6 milligr. pour une souris de 20 gr.).

Les différentes phases de l'intoxication se suivent avec une grande rapidité. La première phase n'est pour ainsi dire plus perceptible. Presque dès le début des symptômes, tous les réflexes de posture sont complètement abolis, l'animal roule sur le flanc ; très rapidement, il ne réagit plus au pincement, et prend l'attitude du cadavre. La respiration devient de plus en plus mauvaise et il meurt, de 15 min. à plus d'une heure après l'injection par arrêt de la respiration. Si à ce moment on ouvre le thorax de l'animal, on constate que le cœur continue encore à battre pendant environ 1 minute.

En ce qui concerne la novocaïne, les choses se passent d'une façon tout à fait analogue. Nous avons vu la mort survenir à partir de 10 milligr. pour une souris de 20 gr.

L'intoxication a la cocaïne chez le lapin.

Chez le lapin, les différentes phases de l'intoxication sont sensiblement les mêmes que celles que nous venons d'étudier chez la souris.

On peut provoquer des phénomènes toxiques à partir d'une dose de 0,02 gr. par kgr. Ceux-ci se manifestent dans ce cas par de l'agitation motrice, de la rigidité et de la parésie des extrémités.

Des doses de 0,04 à 0,06 gr. par kgr. suppriment tous les réflexes de posture et d'équilibration, de sorte que l'animal tombe sur le flanc; les convulsions sont fréquentes. Le

1. Cette description se rapproche sensiblement de celle que Schwartz a donné des effets généraux de la *lobéline* sur les centres nerveux de la souris. Il y a là une intéressante analogie entre les effets des deux poisons.

début en est souvent caractérisé par une position curieuse : le lapin est assis, les pattes de devant tendues ; puis les pattes postérieures se mettent en extension, et enfin l'animal s'affaisse lentement sur le ventre (Custer). A la période d'état, la respiration et le pouls sont accélérés. L'abolition des réflexes de « déviation verticale des yeux » est précoce. Les pupilles sont en mydriase, le réflexe cornéen est en général aboli, la salivation souvent abondante.

Les doses de 0,07 à 0,09 gr. par kgr. causent en règle générale de violentes convulsions, et sont quelquefois mortelles. La mort est le plus souvent précédée de bruits sifflants, dus sans doute à des contractions glottiques, et des convulsions extrêmement violentes, projetant parfois l'animal à plusieurs mètres de distance. Lorsqu'on se trouve ainsi à la limite inférieure de la dose mortelle, la mort survient parfois au bout de 15 à 20 minutes seulement.

Lorsqu'on dépasse la dose de 0,1 gr. par kgr. la mort est presque inévitable; elle se produit après un délai très court, de quelques secondes souvent (1).

L'intoxication a la cocaine chez le chien.

De petites doses peuvent produire chez le chien un syndrome psychique assez particulier, caractérisé surtout par de l'excitation ; c'est une sorte d'ivresse cocaïnique (Feinberg et Blumenthal, Mosso), analogue à ce qui a été observé chez l'homme (2).

1. L'intoxication par la novocaïne chez le lapin est décrite par Heineke et Läwen. Autant qu'on peut s'en rendre compte d'après leur description sommaire, les symptômes sont sensiblement les mêmes que ceux que nous venons de voir. De même Poulsson, parlant de l'intoxication par la novocaïne chez les animaux en général, signale les mêmes symptômes.

2. Il n'y a que de très rares travaux où on a introduit des anesthésiques dans l'organisme humain sain, afin d'en étudier les effets toxiques. Un auteur allemand, Liebl, a fait des essais sur lui-même avec de la novocaïne adrénaline. Après injection de 0 gr. 75 de novocaïne, il a ressenti des nausées, de l'inquiétude, des céphalées, de la surdité unilatérale, de la diplopie, enfin des sensations d'ivresse, des troubles de la vue et des paresthésies. Le tout était terminé au bout d'une heure 1/2. Il n'a naturellement pas augmenté davantage les doses.

Pour le reste, les symptômes sont sensiblement les mêmes que ceux qu'on observe chez le lapin.

La question des convulsions.

Les convulsions sont parmi les symptômes les plus marquants de l'intoxication cocaïnique, notamment à la phase terminale de celle-ci. Leur intensité est très variable, mais il est rare qu'elles fassent complètement défaut, comme dans les deux cas suivants, où le poison avait été administré par voie intra-péritonéale :

1° Lapin de 2.450 gr., ayant reçu dans le péritoine 2 cc. de cocaïne à 10 % = 0,2 gr. Légère intoxication. Puis, l'animal étant remis, nouvelle injection de 10 cc. de cocaïne à 5 % = 0,5 gr. Donc en tout, 0,7 gr. (0,28 gr. par kgr. de poids). Quelques secondes après la dernière injection, on recherche le réflexe « de la préparation au saut ». Mort instantanée pendant cet essai, sans aucun phénomène accessoire

2° Lapin de 2.250 gr. Injection dans le péritoine de 10 cc. de cocaïne à 10 % = 1 gr. (0,44 par kgr.). Au bout de deux minutes, l'animal tombe sur le flanc, sans aucun mouvement convulsif, et meurt presque de suite, sans avoir fait aucun mouvement.

Il résulte de ces faits que la cocaïne, qui est à la fois un poison excitant et dépresseur des centres nerveux, peut produire dans certains cas des intoxications où les phénomènes de dépression sont les seuls à se manifester.

Les effets sur les différents organes.

La symptomatologie que nous avons décrite concerne surtout des manifestations du côté du système nerveux. Certaines manifestations des autres systèmes ou organes présentent un intérêt pour notre étude clinique. Aussi les décrirons-nous brièvement,

Action sur l'appareil respiratoire.

Il n'y a que de rares auteurs qui l'aient étudiée. Il ne semble pas, d'après leurs indications, que ni la cocaïne, ni la novocaïne produisent des effets respiratoires aux doses non toxiques.

Avec des doses toxiques faibles, on observe une stimulation de la respiration, se manifestant par une augmentation de fréquence des mouvements respiratoires.

Avec des doses plus fortes, cette stimulation existe au début, puis la respiration a une tendance à se ralentir et à devenir irrégulière.

La dose mortelle produit l'arrêt de la respiration.

Action sur l'appareil circulatoire.

Les doses non toxiques ne semblent pas altérer le *cœur*, *in situ*. Même avec des doses mortelles, il continue à battre (1).

Chez les mammifères, les grosses doses de cocaïne produisent une chute immédiate de la *pression artérielle* et la mort ; les petites doses par contre, une augmentation importante et durable de cette pression, et une forte accélération du pouls (Poulsson). La *tachycardie* est considérée habituellement comme une conséquence de l'action du poison sur le sympathique cardiaque (2). L'hypertension résulte en partie de la tachycardie et en partie d'une excitation toxique du centre vaso-moteur. C'est cette action centrale et non une action directe de la cocaïne sur les vaisseaux qui est considérée comme la cause de la vaso-constriction, se manifestant si fréquemment chez l'homme par la pâleur de la face. Elle a été étudiée expérimentalement sur l'homme par Mosso et sur le chien par Gioffredi (méthode pléthysmographique).

1. Nous ne nous occuperons pas comme étant hors de notre sujet, des nombreux travaux concernant l'action de la cocaïne sur le cœur isolé (V. p. ex. Weiler et Schmiedeberg).

2. V. pour le mécanisme de ce phénomène le chapitre p. 27, concernant l'action de la cocaïne sur l'œil.

La novocaïne (d'après Eggleston et Hatcher), en injection intra veineuse rapide, produit chez le chat une chute de la pression artérielle ; la fréquence du pouls est variable, elle est en général diminuée.

Action sur le foie.

Nous n'avons trouvé dans la bibliographie que très peu de faits concernant cette question. Ehrlich a signalé chez la souris de la dégénérescence vacuolaire des cellules hépatiques à la suite de l'intoxication cocaïnique (1). Chez l'homme Widal Abrami et Hutinel ont constaté récemment qu'une dose de 2 grammes de novocaïne par voie sous-cutanée n'avait produit ni insuffisance protéopexique ni rétention biliaire (cité d'après Chevassu et Rathery).

Action sur les reins.

Cette question est également assez mal connue, et ne semble avoir donné lieu qu'à peu de recherches expérimentales. D'après Flory et Morian, il n'y aurait pas d'albumine dans les urines des animaux intoxiqués par la novocaïne.

Chevassu et Rathery admettent que chez l'homme normal, le passage de l'anesthésique n'altère pas la fonction rénale aux doses habituelles. Dans les cas d'intoxication, la fonction rénale n'a pas été étudiée ; quelques observateurs signalent de la polyurie ; dans les autopsies, on trouve de la congestion du rein (comme, d'ailleurs, de bien d'autres organes).

En ce qui concerne spécialement la novocaïne, Chevassu et Rathery indiquent qu'on trouve, lors de l'administration des quantités habituellement employées de cette substance des troubles de l'élimination aqueuse, en particulier de l'oligurie. L'azotémie et la constante d'Ambard ne sont pas modi-

1. Il ne s'agit pas d'une action spécifique de la cocaïne. De nombreux dérivés de l'ecgonine et l'ecgonine elle-même donnent les mêmes résultats.

fiées. Ces troubles fonctionnels, et spécialement les albuminuries post-opératoires parfois constatées (Flory, Morian) après les opérations sous novocaïne, paraissent plus souvent dues à l'opération et à la diète qu'à la novocaïne (Chauvin et Oeconomos).

Action sur l'œil.

L'instillation de cocaïne dans l'œil produit la triade symptomatique suivante : pâleur de l'œil, mydriase, et exophtalmie. Les deux derniers symptômes se produisent aussi au cours de l'intoxication générale ; à première vue cette action pourrait être interprétée comme la conséquence d'une excitation du sympathique cervical. A la suite d'expériences récentes (Schöler, Limbourgh, Froelich et Loewi), on a plutôt tendance à interpréter cette action de la cocaïne comme résultant d'une suppression, par le poison, de l'influence inhibitrice normale du sympathique cervical sur la pupille ; cette dernière serait alors sensibilisée à l'action de l'adrénaline circulant dans le sang (1). Cette hypothèse fait rentrer l'action oculaire de la cocaïne dans le cadre de son action pharmacodynamique générale, qui est de paralyser les terminaisons nerveuses ; elle satisfait mieux l'esprit que celle d'une excitation du sympathique par le poison.

Doses mortelles des anesthésiques locaux chez l'homme et les animaux.

Brouardel a estimé que la mort était fatale avec 0 gr. 5 de cocaïne. Cloëtta fixe la dose létale chez l'homme à 1 gramme Mais toute fixation d'une dose maxima doit être considérée.

1. Cette manière de voir s'appuie principalement sur le fait que, lorsqu'on supprime toute action du sympathique sur la pupille par la section des nerfs, la mydriase se produit avec de très faibles doses d'adrénaline, incapables de la provoquer sur l'œil normal.

comme arbitraire. En effet, comme nous le verrons (p. 117), des accidents mortels ont été observés en clinique avec des doses minimes (0 gr. 01 et 0 gr. 02 de cocaïne, 0 gr. 02 de novocaïne), tandis qu'on connaît par ailleurs des cas, où des doses considérables ont été tolérées (1 gr. 25 de cocaïne (Ricci, cité par Weigand), 2 grammes de cocaïne (Brouardel), 2 grammes de novocaïne (Krecke).

La détermination des doses mortelles des différents anesthésiques locaux a donné des résultats plus précis chez l'animal. Elle a mis en évidence chez les espèces étudiées de très grandes différences dans la sensibilité à ce poison. Voici un tableau résumant les données obtenues pour la cocaïne chez les animaux de laboratoire :

TABLEAU DES DOSES MORTELLES DE COCAÏNE CHEZ PLUSIEURS ESPÈCES ANIMALES (1)

Animal	Mode d'introduction	Dose mortelle en grammes par kgr. de poids
Grenouille	Sous-cutanée	0,42 à 0,5 (Fischer, Poulsson).
Lapin	—	0,05 à 0,1 (Biberfeld).
—	—	0,07 à 0,1 (Expériences personnelles).
Cobaye	—	0,05 (Hoffmann et Kochmann).
Chat	—	0,03 (Grode).
Chien	—	0,033 à 0,035 (Fischer).
Chat	Intra-veineux	0,010 à 0,012 (Eggleston et Hatcher).
Chien	—	0,012 (Richaud et Mercier).
Rat blanc	—	0,010 (Hooper et Becker).
Lapin	—	0,0183 (Piquand et Dreyfus).

1. Une confusion s'est certainement produite chez certains auteurs en ce qui concerne la dose absolue et la dose par kgr.

Nous avons laissé de côté les indications qui nous semblaient douteuses de ce point de vue Nous avons utilisé les chiffres les plus récents qui nous étaient accessibles, les auteurs anciens ayant fréquemment utilisé de la cocaïne impure (Voir pour les succédanés, les chapitres qui les concernent respectivement, et aussi le chapitre : « Voies d'administration », p. 37).

Sort des anesthésiques locaux dans l'organisme

A. Destruction des anesthésiques. — Les anesthésiques locaux sont-ils susceptibles d'être *détruits sur place* après avoir été introduits sous la peau ou dans les muscles ? Kohlhardt a cru pouvoir répondre affirmativement à cette question.

Cet auteur a remarqué que, si l'on injectait de la cocaïne chez un lapin dans un membre que l'on avait préalablement ligaturé, les symptômes d'intoxication survenant au moment où on levait la ligature étaient strictement fonction du temps pendant lequel celle-ci avait été laissée en place. En maintenant la ligature 1 h. ou 1 h. 1/2, des doses très supérieures à la dose mortelle ont pu être supportées, sans symptômes toxiques appréciables (1).

Ces résultats de Kohlhardt ont été confirmés par Rifat-wachdani. Cependant ce dernier s'est attaqué à l'interprétation donnée par Kohlhardt. Il a pu retrouver à la fin de l'expérience de la cocaïne à l'endroit de l'injection. On peut donc émettre l'hypothèse qu'il se produit, lorsqu'on laisse séjourner la cocaïne dans le membre, des phénomènes d'adsorption, le protoplasme cellulaire formant avec elle des combinaisons très peu intimes mais suffisantes pour retenir la cocaïne sur place et empêcher ainsi ou tout au moins ralentir considérablement son passage dans la circulation (2). Les expériences de Kohlardt ne permettent donc pas d'affirmer que la cocaïne est détruite à l'endroit de l'injection.

La question de la *destruction de la cocaïne après sa*

1. Cette constatation présente un intérêt en clinique, où les chirurgiens ont souvent l'occasion d'opérer sur un membre ligaturé.

2. Une autre hypothèse à laquelle on peut penser est que, malgré la ligature, une partie de la cocaïne est lentement résorbée en sorte que, si la durée de la ligature a été longue, le reste du poison pénétrant brusquement dans la circulation au moment où le membre est délivré ne suffit plus pour déclancher des phénomènes toxiques. L'existence de phénomènes de résorption dans un membre ligaturé a été démontrée par Kleine à l'aide de ferrocyanure de potassium et de strychnine.

résorption dans le milieu intérieur a été très discutée. On s'est appliqué à dresser un bilan pour comparer la quantité qui entrait dans l'organisme à la quantité qui en sortait. Cette méthode directe présente des difficultés par le fait que les méthodes de dosage quantitatif de la cocaïne sont assez compliquées. Wiechowsky n'avait retrouvé dans les urines du chien, après *ingestion* (1) de cocaïne que 5 % de la dose de cocaïne administrée. Il n'en retrouva plus du tout dans celles du lapin, et en avait conclu qu'elle était détruite dans de larges proportions à l'intérieur de l'organisme.

La question a été reprise plus tard par Rifatwachdani mais dans ce cas la cocaïne a été donnée non plus par la bouche, mais par injection sous-cutanée. L'auteur a pu retrouver 42 à 85 % de la cocaïne injectée dans les urines du lapin, et il en conclut qu'elle n'est détruite que dans une faible mesure à l'intérieur de l'organisme. Les résultats différents obtenus par Wiechowski par ingestion du poison peuvent très bien s'expliquer si l'on pense que dans ce cas le pouvoir de désintoxication du foie peut intervenir d'une façon plus complète.

Ce pouvoir a été mis en évidence par les deux expériences suivantes :

1° Par injection dans la veine porte, le chien supporte deux fois plus de cocaïne que par injection dans une veine de la circulation générale (Gley).

2° Une dose de cocaïne suffisante, lorsqu'elle est injectée dans le rectum, pour provoquer des phénomènes toxiques ou même la mort de l'animal, est en général sans effet, lorsqu'on la donne par l'estomac.

Eggleston et Hatcher (1919) (2), ont vu, dans des expériences

1. Il ressort nettement du texte de Wiechowski que cet auteur a fait *ingérer* (verfüttert) la cocaïne à ses animaux et ne l'a pas injectée sous la peau comme l'indiquent à tort Rifatwachdani dans le travail cité plus loin et Poulsson dans le « Handbuch der Pharmakologie » de Heffter.

2. Parmi les travaux de ces auteurs parus dans le *Journal of pharmacology and experimental therapeutics* quelques-uns seulement nous ont été accessibles. En ce qui concerne les autres nous nous en sommes

sur le foie isolé, disparaître la cocaïne du liquide de perfusion, mais seulement dans de faibles proportions, il est vrai (1). Le poison est-il dans ce cas détruit ou simplement fixé par l'organe ? Le fait que Wiechowski n'a pu mettre en évidence la présence de cocaïne dans le foie d'animaux qui en avaient ingéré, parle en faveur de la première hypothèse. Cette destruction du poison est un acte vital, car la cocaïne mise simplement en contact avec de la purée de foie (ou de muscle) se retrouve plus tard quantitativement (Wiechowski, Rifatwachdani).

B. Elimination des anesthésiques. — L'élimination des anesthésiques locaux se fait en grande partie par les reins, d'après Chevassu et Rathery. Les selles en contiendraient également (Helmsing), tant après ingestion qu'après injection, ainsi que la salive (2).

De divers facteurs susceptibles d'influencer la toxicité des anesthésiques locaux.

Nous étudierons successivement :

1° La concentration de la solution anesthésiante ;

2° La vitesse d'administration de l'anesthésique ;

3° L'administration de l'anesthésique en doses fractionnées :

4° La voie d'administration ;

5° L'adjonction d'adrénaline aux solutions anesthésiques ;

6° Le jeûne ;

7° La saignée ;

tenus au résumé publié par les auteurs dans le *Journal of the American Medical Association*.

1. Le phénomène était beaucoup plus net pour d'autres anesthésiques, la novocaïne, la stovaïne, l'alypine par exemple. Les auteurs américains attribuent la toxicité différente des divers anesthésiques locaux au pouvoir variable qu'a le foie de les détruire.

2. Nous n'avons pas trouvé d'étude expérimentale de l'influence éventuelle d'états pathologiques du foie et des reins ou de l'administration simultanée d'autres poisons sur la destruction et l'élimination des anesthésiques locaux.

8° L'excitation du système nerveux ;

9° L'administration combinée d'anesthésiques locaux et généraux ;

10° L'injection préalable d'une solution hypertonique de glucose.

1) La concentration de la solution anesthésiante (1).

Voie sous-cutanée. — Selon une opinion très répandue, la toxicité de la cocaïne augmenterait avec sa concentration (2). Cette opinion a pour bases expérimentales des essais de Pouchet et de Custer, confirmés par Braun.

Pouchet indique que, tandis que 0 gr. 04 de cocaïne, dissous dans 1 cc. d'eau, et injectés dans le péritoine d'un cobaye, causent la mort de l'animal, 0 gr. 1 dans 15 cc. d'eau ne font aucun effet. Nous avons refait cette expérience, mais nos cobayes, qui pesaient environ 500 gr., n'ont présenté de symptômes toxiques dans aucun des deux cas (Pouchet n'indique pas le poids des animaux utilisés). (Voir chapitre voie intra-péritonéale p. 37).

Custer en opérant sur le lapin a comparé entre elles, la toxicité de la solution de cocaïne à 5 % et de celle de la solution à 0,2 % en injections *sous-cutanées*. Il indique que la dose tolérée par les animaux était dans le premier cas cinq fois moins élevée, la toxicité de l'alcaloïde par conséquent cinq fois plus forte que dans le deuxième cas. Nous avons pu confirmer ce résultat.

1. Cette partie de notre travail a été faite en collaboration avec M. le professeur Schwartz. Les résultats de nos recherches ont été communiqués à la séance de la Société de Biologie de Strasbourg du 9 novembre 1928. Nous reproduisons ici cette communication en y ajoutant quelques remarques.

2. Certaines expériences de Maurel auraient pu faire supposer le contraire. Cet auteur a vu en effet des cobayes succomber avec de petites doses de cocaïne, non toxiques dans les conditions habituelles d'administration, lorsque ces doses étaient injectées en solution fortement diluée. Mais il faut incriminer dans ce cas non le poison, mais l'énorme quantité du véhicule *aqueux* incorporé à l'organisme. En effet si l'on utilise, dans ces conditions, du sérum physiologique comme solvant les phénomènes d'intoxication font entièrement défaut (Custer).

Nous avons recherché si la toxicité de l'alcaloïde continue à s'accroître quand on utilise des solutions de concentration progressivement croissante jusqu'à 75 % (1). Le tableau suivant, résumant nos expériences, prouve qu'il n'en est rien. L'administration des mêmes doses absolues de cocaïne en solution à 5 %, concentration habituelle, donne en effet les mêmes résultats (voir page 22).

N°	Poids du lapin	Concentration de la cocaïne	Dose en grammes	Dose en gr. par kgr.	Volume de la sol. en cmc.	Symptômes
1	2400	10 %	0,1	0,042	1	Sur le flanc au bout de 7'. Rétabli après 53'.
2	2100	20 %	0,2	0,095	1	Violentes convulsions après 3' Rétabli au bout de 53'.
3	2400	33 %	0,1	0,042	0,30	Sur le flanc au bout de 4'. Convulsions. Remis au bout de 24'.
4	2650	33 %	0,2	0,075	0,60	Violentes convulsions ap. 2'. Mort en 6'.
5	3200	50 %	0,05	0,016	0,10	Aucun symptôme.
6	2500	50 %	0,05	0,020	0,10	Après 3' rigidité et parésie des extrémités, qques instants sur le flanc. Remis au bout de 26'.
7	2950	50 %	0,065	0,022	0,13	Rigidité et parésie des extrémités au bout de 3'. Remis en 12'.
8	2600	50 %	0,060	0,023	0,12	Rigidité, parésie des extrémités après 3'. Remis ap. 14'.
9	2400	50 %	0,100	0,042	0,20	Sur le flanc après 3'. Convulsions. Remis au bout de 21'.
10	2300	75 %	0,100	0,043	0,14	Sur le flanc après 3'. Convulsions. Remis au bout de 25'.

Dans nos conditions expérimentales, c'est donc la dose absolue, et non la concentration de la cocaïne qui détermine la toxicité de l'alcaloïde. Ces faits, confrontés avec les observations de Custer, permettent de conclure que, dans ce genre d'expériences, les résultats dépendent essentiellement

1. Nous avons administré le poison, dans ces recherches, exclusivement par la voie sous-cutanée, d'un intérêt pratique plus grand que la voie intra-péritonéale ou intra-veineuse.

des conditions d'absorption du poison. En effet, l'un des principaux facteurs susceptibles d'influencer celle-ci, le volume du liquide injecté, est très différent dans les deux cas. Il est dans nos essais de 0,1-1.0 cc. Custer par contre a été obligé d'injecter 100 cc. de liquide pour pouvoir incorporer à un lapin de 2 kgr. la dose tolérée dans ce cas de 0 gr. 1 par kgr., à la concentration de 0,2 %. Dans le premier cas, le poison, quelle que soit sa concentration, est rapidement et aisément résorbé. Dans le deuxième cas, par contre, l'énorme volume de la solution diluée rend la résorption difficultueuse et lente. La concentration sanguine de la cocaïne, facteur déterminant de l'intensité de l'empoisonnement des centres nerveux est donc nécessairement plus élevée dans le premier cas que dans le deuxième, toutes choses égales d'ailleurs du côté de la dose, de l'élimination et de la destruction éventuelle de l'alcaloïde.

Ces constatations et réflexions appellent une remarque d'ordre pratique : dans l'anesthésie locale chez l'homme, le volume du liquide injecté est en général de moins de 100 cc. et dépasse rarement 200 cc. Pour un lapin de 2 kgr., ce volume correspond, l'homme ayant un poids de 60 kgr. à 6 cc. Or le lapin résorbe facilement une solution diluée de cocaïne d'un volume jusqu'à 5 fois égal à celui-ci, comme le prouvent les expériences suivantes :

N°	Poids du lapin	Concentration de la cocaïne	Dose en grammes	Dose en gr. par kgr.	Volume de la sol. en cmc.	Symptômes
1	2400	1 %	0,1	0,04	10	Sur le flanc après 7'. Rétabli après 53'.
2	2200	2 %	0,2	0,09	10	Sur le flanc après 5'. Convulsions. Rétabli après 18'.
3	2450	0,5 %	0,1	0,04	20	Sur le flanc après 13'. Rétabli après 30'.
4	2500	1 %	0,2	0,08	20	Sur le flanc après 6'. Met 1 h. à se remettre.
5	2400	0,33 %	0,1	0,04	30	Sur le flanc après 16'. Rétabli après 42'.
6	2650	0,66 %	0,2	0,075	30	Sur le flanc après 9'. Mort après 26'.

On voit que les résultats sont ici sensiblement du même ordre de grandeur que dans le tableau précédent (1).

Dans ces conditions, en admettant, ce qui est vraisemblable, que le pouvoir de résorption de la cocaïne soit le même chez l'homme et le lapin, on arrive donc à la conclusion que dans la pratique habituelle de l'anesthésie locale, le seul facteur qui doive compter est la dose absolue de la cocaïne injectée. Par conséquent, ni la crainte des solutions concentrées, ni la confiance dans les solutions diluées, si répandues en clinique, ne paraissent justifiées.

En résumé, la toxicité de la cocaïne administrée sous la peau du lapin ne dépend de sa concentration que dans la mesure où le volume du liquide injecté est relativement considérable par rapport au poids de l'animal.

Heincke et Läwen ont cherché quelle était l'influence de la concentration de la *novocaïne* sur sa toxicité. Ils ont comparé à cet effet entre elles des solutions de 1 à 10 %, et ont constaté qu'il n'y avait pas de différence appréciable dans leur toxicité.

Voie intra-veineuse. — Maurel a trouvé que, tandis que 0 gr. 01 de cocaïne, en solution à 5 %, injectés dans la veine de l'oreille du lapin, causaient la mort de l'animal, 0 gr. 03 à 1/4 % ne produisaient pas d'intoxication. Weigand rapporte des faits analogues : 0 gr 005 de cocaïne à 10 % (oreille du lapin) ont produit des convulsions graves avec paralysie, 0 gr. 02 en solution à 0,1 % ont été sans effet.

Nous n'avons pas refait ces expériences. Nous ne connaissons pas de travaux concernant des expériences analogues avec la novocaïne.

Les muqueuses. — Sollmann pour l'urèthre et Dobrzansky pour les voies respiratoires supérieures, disent avoir observé que la toxicité des différents anesthésiques administrés par ces voies, s'accroît avec la concentration.

1. Tout au plus le début des symptômes est-il dans ces cas un peu plus tardif.

2) La vitesse d'administration de l'anesthésique

Ce facteur exerce une influence notable sur la toxicité des anesthésiques locaux comme l'ont montré Piquand et Dreyfus.

Ces auteurs en instillant dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin, à l'aide d'un appareil de Roger, une solution de novocaïne à 1/200 ont constaté en effet que la mort de l'animal survient dans ces conditions après injection de 4 cg. 2 de poison par kgr.si la vitesse de l'écoulement atteint 10 cc. par minute.

Après injection de 6 cg. 3 par kgr. si la vitesse est de 5 cc. par minute ;

Après injection de 9 cg. par kgr. si la vitesse est de 5 cc. par 2 minutes.

En arrêtant chaque fois l'injection pendant quelques minutes au moment précis où survenaient les troubles, ils ont pu injecter impunément 3 à 4 fois la dose mortelle.

3) L'administration de l'anesthésique en doses fractionnées

Eggleston et Hatcher (1919) ont étudié cette question chez le chat pour toute une série d'anesthésiques, injectés dans les veines. Ils distinguent, d'après leur manière de se comporter dans ce cas, deux groupes d'anesthésiques.

Le premier groupe comprend la procaïne (novocaïne américaine), la nirvanine, la stovaïne, l'apothésine, la β eucaïne et l'alypine. Si ces substances sont injectées en doses fractionnées (par voie intraveineuse) à des chats, ceux-ci tolèrent une dose totale de poison égale à plusieurs fois la dose létale minima. Les auteurs ont pu ainsi injecter à leurs animaux *impunément* l'équivalent de la dose mortelle de poison toutes les vingt minutes.

Le deuxième groupe comprend la cocaïne et l'holocaïne. L'influence du fractionnement des doses sur la toxicité de ces deux anesthésiques n'a pas été très prononcée. Dans ces cas

en effet le procédé n'a permis d'incorporer aux animaux, sans provoquer de phénomènes toxiques qu'un tiers à peine en plus de la dose mortelle en 24 heures.

On peut interpréter cette différence entre les deux groupes de poisons, avec Eggleston et Hatcher, comme le signe d'une action désintoxicante du foie plus rapide et plus intense dans le premier cas que dans le second.

4) La voie d'administration

a) *Voie intra-veineuse.*

Il ressort des chiffres indiqués p. 28 et p. 62 que, toutes choses égales d'ailleurs, la toxicité de la cocaïne et surtout de la novocaïne est plus élevée lorsque ces poisons sont administrés par la voie intra-veineuse que lorsqu'ils sont injectés sous la peau. Hatcher et Eggleston, expliquent le fait que la différence entre les deux voies est plus grande pour la cocaïne que pour la novocaïne, de la manière suivante : grâce à la résorption plus lente des solutions par voie sous-cutanée, le pouvoir de désintoxication du foie (plus accusé pour la novocaïne) a davantage le temps de s'exercer.

b) *La voie intra-péritonéale.*

Les doses toxiques et mortelles de cocaïne et de novocaïne introduites dans la cavité péritonéale ont été déterminées (chez le cobaye et le lapin) par Piquand et Dreyfus et par Richet. Les chiffres indiqués par ces auteurs sont nettement supérieurs à ceux que l'on obtient en injectant ces poisons sous la peau (1). Ces résultats, confirmés par nos propres

1. D'après Richet la cocaïne injectée chez le lapin dans la cavité péritonéale provoque des phénomènes toxiques (convulsions) à partir de 0,1 gr. par kgr. et la mort quand la dose dépasse 0,2 gr. par kgr. Rappelons qu'en injection sous-cutanée ces doses sont (chez le même animal) respectivement de 0,03 gr. et de 0,1 gr. par kgr.

expériences (faites en collaboration avec le professeur Schwartz) (1) sont aisément explicables si l'on considère que la plus grande partie des substances résorbées par le péritoine passe d'abord par le foie avant de pénétrer dans la circulation générale et que cet organe (nous l'avons vu plus haut) a le pouvoir de détruire les anesthésiques locaux.

Un fait qui nous a beaucoup frappé dans nos essais a été l'extraordinaire tolérance de certains de nos lapins pour l'injection intrapéritonéale de doses massives de cocaïne. C'est ainsi que quatre lapins, qui ont reçu les doses relativement énormes de 0,45 (en solution à 20 %) et de 0,95 gr. (en solution à 10 %) par kgr. n'ont présenté aucun symptôme d'intoxication (2).

Parmi ces animaux quelques-uns avaient mangé, d'autres par contre jeûné avant l'expérience. L'état de la digestion semble donc sans influence sur le résultat. Comment l'interpréter ? Trois hypothèses peuvent, selon nous, être envisagées. Il peut s'agir en effet dans ces cas : 1° d'une hyposensibilité particulière des centres nerveux à la cocaïne ; 2° d'une action désintoxicante du foie particulièrement rapide et puissante ; 3° d'une résorption particulièrement lente du poison. Le fait que nous avons pu retrouver la totalité du liquide injecté dans la cavité péritonéale d'un lapin (3) qui n'avait réagi d'aucune manière à l'injection intrapéritonéale de 1 gramme de cocaïne en solution à 10 % et qui avait été tué une heure et quart après l'injection, parle en faveur de la troisième hypothèse.

Mais quelle est alors dans ce cas la cause de cette lenteur anormale dans la résorption du poison ? Il est difficile de répondre à cette question. La résorption d'une solution par le

1. Des essais spéciaux entrepris en outre pour vérifier l'existence d'une relation entre la concentration de la cocaïne et sa toxicité (affirmée par Pouchet, à la suite d'expériences sur le cobaye, où la voie intrapéritonéale avait été utilisée) ont eu un résultat négatif.

2 Des cas semblables de résistance anormale à la cocaïne injectée (à de moindres doses il est vrai que dans nos cas) dans la cavité péritonéale ont déjà été signalés par Richet (chez le lapin).

3. Les autres animaux n'ont pas été examinés à cet égard.

péritoine est un phénomène vital complexe non réductible à des processus physico-chimiques simples. Elle dépend comme Hara notamment l'a très bien montré de l'état de la circulation et du système nerveux. C'est ce qui explique qu'elle puisse se montrer capricieuse à l'occasion. Hara a mis en évidence, par l'épreuve de la fluorescine, la diminution marquée du pouvoir de résorption du péritoine consécutive à l'introduction d'un anesthésique dans la cavité péritonéale. Cet effet était sans doute pour des raisons inconnues exagéré dans nos quatre expériences.

c) *L'Administration par les muqueuses.*

Les recherches expérimentales sur l'animal concernant la toxicité des anesthésiques par les muqueuses sont peu nombreuses.

Sollmann a examiné l'absorption des différents anesthésiques dans l'urèthre. Il conclut que l'absorption augmente proportionnellement à la dose et à la concentration.

Dans un travail récent, Dobrzanski a étudié la résorption pour la cocaïne, la novocaïne, alypine, psicaïne, tutocaïne, syncaïne dans les voies respiratoires du chien. En raison des difficultés de dosage exact créées dans les applications sur l'animal éveillé par les différents réflexes d'expulsion cet auteur a été obligé de narcotiser les chiens au chloralose et de juger la résorption par l'influence exercée sur les courbes de la pression artérielle carotidienne et de la respiration (1). On peut reprocher à ce procédé, que la narcose peut exercer à son

1. Pour se faire une idée de la quantité d'anesthésique qui est résorbé lors des applications en surface, Howard a employé récemment chez l'homme le procédé suivant :

Il a recueilli après l'anesthésie tous les tampons et mèches utilisés, et y a dosé l'anesthésique qui s'y trouvait encore. En comparant ainsi l'application de solution de cocaïne à 10 % à celle de la pâte de cocaïne (mélange à parties égales de cocaïne en poudre et de solution d'adrénaline au 1/1000), il a ainsi trouvé qu'avec la pâte de cocaïne, 85 mg. 25 étaient résorbés, sur 15 mg. 15 contenus encore dans les tampons; avec la solution à 10 %, 222 mg. étaient résorbés, sur 39 mg. encore contenus dans les tampons.

tour une influence sur les courbes, et en outre, il n'es pas certain que les modifications de la respiration et la pression artérielle donnent dans les conditions de l'expérience une mesure exacte de l'intensité de l'intoxication. Quoi qu'il en soit, voici les résultats obtenus par cet auteur :

Les premiers signes de résorption apparaissent pour tous les anesthésiques, et tant par le nez que par la trachée et les poumons, après le même espace de temps, peu de minutes, quand la dose a été assez forte. La rapidité et l'intensité de la résorption dépendent de la concentration. Les symptômes les plus intenses surviennent pour la cocaïne, après la première application, pour les autres produits, seulement après plusieurs applications, ce qui peut s'expliquer par le pouvoir vasoconstricteur de la cocaïne. La cocaïne est la substance la plus toxique de la série, puis viennent dans l'ordre de leur toxicité, psicaïne, alypine, tutocaïne, novocaïne, syncaïne. La toxicité de la même dose est moindre par application dans le nez et le naso-pharynx que par application dans la trachée et les poumons. La toxicité diminue si, au lieu de donner la dose entière, on la donne en plusieurs fractions, à quelques minutes d'intervalle. Une solution d'adrénaline au 1/1000, ajoutée à la même quantité de cocaïne au 1/5, diminue la toxicité de cette dernière. La toxicité d'une solution de cocaïne à 20 % est 3 à 4 fois plus grande que celle d'une solution à 10 %.

Signalons encore quant à l'ordre de grandeur de la résorption qu'Eggleston et Hatcher ont trouvé que les anesthésiques ne seraient pas plus rapidement résorbés par les muqueuses nasales et pharyngées du chat, que par le tissu sous-cutané.

En résumé, on ne trouve pas dans la bibliographie de renseignements précis sur la toxicité par les muqueuses. Il semble que les conditions qui président à la résorption par cette voie soient complexes.

Une partie des constatations faites par Hara pour la voie péritonéale (V p. 39) sont probablement applicables aux muqueuses, et permettent d'entrevoir l'intervention d'une série de facteurs, produisant des altérations de l'épithélium,

sans parler du rôle que peuvent jouer chez l'homme, des questions de vascularisation, d'inflammation, de sécrétion muqueuse, de plaies, etc.

5) L'adjonction d'adrénaline aux solutions anesthésiques.

Nous avons vu (p. 29) que la toxicité de la cocaïne était diminuée lorsqu'on l'injectait dans un membre privé de sa circulation par une bande d'Esmarch. L'adrénaline produit elle aussi une diminution de la circulation au niveau de son application (1). Plusieurs auteurs ont recherché quelle pouvait être l'influence de cet agent sur les effets généraux des anesthésiques locaux lorsqu'on l'appliquait en même temps qu'eux.

Pour examiner l'influence qu'exerçait l'adrénaline sur la résorption en général, Klapp a étudié comment était modifiée l'élimination urinaire du lactose (substance facilement dosable), lorsqu'il l'injectait sous la peau en même temps que l'adrénaline. Il a vu que, s'il injectait simultanément au chien 2 gouttes d'adrénaline et du lactose, l'adrénaline avait pour effet, de retarder à la fois le début et de prolonger l'élimination. Ces faits sont dûs à un ralentissement dans la résorption.

Pour voir les effets de l'adjonction d'adrénaline à la cocaïne et à la novocaïne introduites dans l'organisme, au lieu de doser ces substances dans l'urine, on s'est borné à enregistrer les symptômes toxiques qui suivaient leur introduction (2).

Voyons d'abord le résultat de l'injection de solutions de cocaïne-adrénaline ou de novocaïne-adrénaline par voie sous-durale, intra-péritonéale et intra-veineuse.

Voie sous-durale. — Dönitz a cru voir que les effets

1. Ce sont les puissants effets vaso-constricteurs de ce produit qui ont motivé son large emploi en chirurgie oto-rhino-laryngologique (Voir Canuyt et Terracol, *L'Adrénaline et l'Anesthésie locale*)

2. Moure et Brindel, Braun, ont cru observer en clinique une diminution du risque d'intoxication lorsqu'ils ajoutaient de l'adrénaline à leurs solutions anesthésiantes.

toxiques de la cocaïne, injectée au chat par la voie sous-durale, étaient retardés et modérés par l'adjonction d'adrénaline. Mais ses dires n'ont pas été confirmés par Thiess, qui a constaté au contraire que le mélange cocaïne-adrénaline était plus toxique par voie sous-durale que la même quantité de cocaïne sans adrénaline.

Voie intra-veineuse. — Ross et Gold (cités dans le rapport du comité Américain pour l'étude des effets toxiques des anesthésiques locaux) ont constaté que l'adjonction d'adrénaline augmentait considérablement la toxicité de la cocaïne par injection intra-veineuse chez le chat. Piquand et Dreyfus ont vu qu'en injection intra-veineuse chez le lapin, la dose mortelle de novocaïne seule était de 0 gr. 063 par kgr., celle d'une solution de novocaïne au 1/200 à laquelle on avait ajouté 1 goutte d'adrénaline par 2 cc., de 0 gr. 046 par kgr.

Pour la *voie intra-péritonéale*, les mêmes auteurs ont trouvé que, chez le cobaye, la toxicité de la novocaïne est sensiblement la même avec ou sans adrénaline.

On voit que, pour les voies sous-durale et intrapéritonéale, par lesquelles l'absorption peut être considérée comme étant relativement rapide, l'adjonction d'adrénaline ne semble pas produire de changement dans la toxicité. On peut admettre que l'adrénaline n'a pas dans ces conditions le temps d'agir (Braun). Tous les auteurs ont vu que par la voie intra-veineuse, les effets toxiques de l'adrénaline se surajoutaient à ceux des anesthésiques.

La *voie sus-cutanée* est la plus importante pour nous. Braun a rapporté des expériences dans lesquelles il avait injecté de la cocaïne par voie sous-cutanée au lapin, après avoir préalablement anémié le territoire par une injection d'adrénaline. Il a trouvé que l'intoxication était retardée et modérée par rapport à celle produite par la cocaïne seule.

Ces expériences de Braun ont été reprises sur une plus large échelle par Sikemeyer. Cet auteur a opéré sur 52 lapins, auxquels il a injecté des doses variables de cocaïne-adrénaline, en injectant toujours à un animal de contrôle

les mêmes doses de cocaïne sans adrénaline. Les résultats ont été les suivants : dans 4 cas, les symptômes toxiques ont été plus accusés pour le mélange cocaïne-adrénaline que pour la cocaïne seule ; dans 3 cas, ils ont été moindres ; enfin, dans 45 cas, il n'y eut aucune différence appréciable. Tout au plus a-t-il pu constater un léger retard dans l'apparition des symptômes. Ces expériences, faites avec toutes garanties de rigueur expérimentale, et en grande série, n'ont donc finalement pas permis de démontrer que l'adjonction d'adrénaline rend les solutions moins toxiques par voie sous-cutanée chez le lapin.

Reynier (cité par Chamlian) injectant au lapin de la novocaïne par la voie sous-cutanée, dit que l'adjonction d'adrénaline a permis à un des animaux de supporter une dose, qui avait été mortelle pour un autre. Dans 2 autres expériences avec la dose toxique de novocaïne, l'intoxication a été moins grave avec la solution adrénalinée.

En résumé, nous voyons que chez l'animal on n'a pas encore démontré d'une façon définitive, que l'adjonction d'adrénaline diminue la toxicité de la cocaïne et de la novocaïne injectées sous la peau. Le problème ne sera tranché que par des recherches nouvelles (1).

6) Le jeûne.

Il est difficile d'avoir une opinion sur l'influence du jeûne d'après les quelques renseignements que nous avons trouvés dans la littérature. L'état de nutrition et d'hydratation dans lequel se trouvent les animaux ne devrait pas être indifférent. Adducco mentionne brièvement « avoir trouvé que leur résistance diminue, c'est-à-dire que la même quantité de poison par kgr. d'animal produit des effets plus intenses

1. Nous ne connaissons pas de travaux expérimentaux sur les changements qu'apporte l'adrénaline à l'intoxication générale consécutive à l'application des anesthésiques en surface.

chez le sujet à jeun, moins intenses chez le même sujet alimenté ».

Nous avons entrepris quelques brèves expériences pour vérifier cette opinion. Quatre lapins, dont nous connaissions la manière de réagir à une injection de 1 cc. de solution de cocaïne à 10 %, ont reçu cette même injection après être restés sans nourriture pendant 48 heures, et sans eau pendant 24 heures. Tous avaient perdu entre 250 et 350 grammes de leur poids à la suite du jeûne. L'observation minutieuse de la durée et de l'intensité de l'intoxication ne nous a pas permis de voir une modification dans un sens toujours le même. Un des animaux a été nettement plus touché que les fois précédentes, un autre l'a été moins.

Nous ne pouvons donc rien conclure de ces quelques expériences. La question mériterait aussi d'être reprise.

7) La saignée.

Eggleston et Hatcher ont trouvé qu'une saignée préalable d'un tiers du sang total augmente la sensibilité du chat à l'injection intra-veineuse des différents anesthésiques.

8) L'excitation du système nerveux.

Dans plusieurs observations cliniques de mort par anesthésie locale l'état de surexcitation nerveuse des patients est signalé avec une netteté particulière.

Il nous a semblé intéressant d'étudier les symptômes produits chez le lapin par l'injection d'une dose toxique de cocaïne, après l'avoir mis préalablement dans un état d'excitation nerveuse.

A cet effet, nous avons soumis les animaux à des excitations faradiques, que nous avons répétées à courts intervalles pendant 1/2 heure, les lapins étant attachés soit sur le dos, soit sur le ventre. Nous avons procédé de la façon suivante :

Nous avons fait sur chaque lapin 4 expériences espacées d'au moins huit jours.

Nous avons commencé par injecter à un lapin sous la peau du dos 1 cc. d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 10 %, l'animal étant placé sur la table sans être attaché. Dans une 2e expérience, nous avons attaché le même animal sur le dos, et l'avons soumis aux excitations faradiques pendant 30 minutes. Après ce temps, nous l'avons détaché rapidement, et lui avons donné la même dose de cocaïne. Dans une 3e expérience, l'animal a été pris encore à l'état de repos, puis dans une 4e expérience, encore soumis aux excitations faradiques, attaché sur le ventre. L'injection faite, l'animal a été dans chaque cas, placé sur le plancher et observé pendant environ 2 heures. Le poids a été noté immédiatement avant chaque expérience. Cette série de 4 expériences a été exécutée sur 4 lapins, et nous avons pris soin pour éliminer des causes d'erreur éventuelles provenant de la répétition des essais de varier l'ordre dans lequel nous les avons entrepris. Nous donnons dans les tableaux suivants les constatations que nous avons faites :

		Poids	Faradisation	Contention	Début	Symptômes	Durée totale	Remarques
Lapin A	1re exp.	1.800	+	Sur le ventre	2'	Sur le flanc Peu de convulsions	43'	Très déprimé après l'expérience.
	2e —	2.000	—	—	3'	Sur le flanc Fortes convulsions	54'	—
	3e —	2.100	—	—	3' 1/2	Sur le flanc Convulsions	54'	—
	4e —	2.200	+	Sur le dos	3' 1/2	Sur le flanc Très peu de convulsions.	79'	—
Lapin B	1re exp.	2.000	+	Sur le ventre	3'	Sur le flanc Quelq. convulsions	15'	—
	2e —	2.100	—	—	4'	Sur le flanc Très fortes convulsions	7'	—
	3e —	2.500	—	—	4'	—	5'	—
	4e —	2.500	+	Sur le dos	rien	rien	rien	—

Lapin C	1re exp.	2.150	+	Sur le ventre	11'	Pas de convulsions	43'	—
	2e —	2.200	—	—	4'	Sur le flanc Fortes convulsions	36'	—
	3e —	2.400	—	—	5'	Sur le flanc Fortes convulsions	35'	—
	4e —	2.400	+	Sur le dos	1'	Pas de convulsions	16'	—
Lapin D	1re exp.	2.500	—	—	3'	Sur le flanc Très fortes convulsions	16'	—
	2e —	2.600	+	Sur le ventre	—	rien	—	—
	3e —	2.650	+	Sur le dos	—	rien	—	—
	4e —	»	—	—	—	rien	—	—

Nous avons pris comme tests de l'intoxication, le début, l'intensité et la durée totale des symptômes.

Le mode de début n'offre rien de particulier.

La moyenne de la durée totale des symptômes a assez sensiblement varié d'un animal à l'autre. La durée a également varié d'une expérience à l'autre, chez le même animal, suivant qu'elles étaient faites avec ou sans faradisation : chez les lapins A et C elle a été, sous l'influence de la faradisation, une fois plus longue, et une fois plus courte que sans faradisation. Chez le lapin B, les symptômes ont été plus longs dans la première expérience (après faradisation) que dans la seconde (sans). Dans la dernière expérience, il n'a plus été intoxiqué du tout. (Notons qu'il avait par ailleurs fortement augmenté de poids). Le lapin D n'a eu qu'une fois des signes d'intoxication, sans faradisation. Les trois autres expériences furent négatives.

Quant à l'intensité des symptômes, nous notons que tous les animaux qui ont eu des signes réels d'intoxication étaient sur le flanc. Nous avons été très frappés par le fait que tous avaient des convulsions nettes, sans faradisation, et qu'ils n'en avaient plus, ou presque plus, après faradisation.

Nous voyons donc qu'en ce qui concerne la durée des

symptômes toxiques, nos résultats ont été contradictoires (1), et qu'il est difficile de tirer une conclusion. Cependant, chez tous les animaux, nous avons noté la diminution de convulsions, s'accompagnant d'un état de dépression plus accentué après les faradisations. Il semble donc que cette manœuvre accentue les propriétés paralysantes de la cocaïne.

9) Administration combinée d'anesthésiques locaux et généraux.

En clinique, ce cas se présente, soit lorsqu'on continue sous anesthésie générale une opération commencée sous anesthésie locale, ce qui est le cas le plus fréquent, soit lorsqu'on injecte des anesthésiques locaux à un sujet narcotisé. (v. p. 80).

Il n'y a pas de recherches expérimentales concernant la première modalité ; quant à la seconde, il y a quelques indications dans la bibliographie. Il semble que les réactions soient différentes, selon qu'il s'agit de chloroforme, ou d'un autre anesthésique.

En 1926, Bardier et Stillmunkes ont rapporté des expériences faites sur le chien, où ils montrent que des chiens chloroformés sont tués par des doses de cocaïne, bien supportées par des chiens témoins, non préparés, ou simplement narcotisés au chloralose.

Par contre Macht (cité dans le rapport du Comité Américain de 1923) a vu expérimentalement que d'une façon générale, les doses toxiques des anesthésiques locaux étaient abaissées chez les animaux endormis à l'éther, paraldéhyde, etc. Il en conclut que l'administration d'un anesthésique général au sommet d'une anesthésie locale peut être un procédé dangereux.

1. Eggleston et Hatcher, en cherchant à influencer la dose mortelle intra-veineuse chez le chat, pour différents anesthésiques, par de l'épuisement nerveux (« nervous exhaustion ») préalable, disent avoir eu des résultats négatifs.

10) L'injection préalable d'une solution hypertonique de glucose.

Une constatation clinique intéressante a été faite par Zeemann : Une série de malades atteints de sinusite, avaient l'habitude de recevoir une application de 6 gouttes de cocaïne à 20 % dans le nez, sans jamais présenter le moindre trouble de ce fait. Si on donnait à ces malades 12 heures avant les applications une injection intra-veineuse de solution hypertonique de glucose, ils présentaient tous du vertige, du tremblement, de la pâleur de la face et de la gêne respiratoire.

LES EFFETS GÉNÉRAUX DE L'ADRÉNALINE

Le rôle qui revient à la toxicité de l'adrénaline a été diversement apprécié. Braun, se basant en particulier sur un travail de Kirchheim, concernant l'injection de fortes doses d'adrénaline en médecine interne, admettait que les doses utilisées en anesthésie locale pouvaient être considérées comme tout à fait anodines. Cette opinion est contestée par Hirsch, Gerster et d'autres, qui font état en particulier des accidents graves signalés en clinique après l'usage d'adrénaline. (v. p. 119).

Il est bien connu que l'adrénaline introduite dans l'organisme peut produire des effets généraux intenses. Lorsqu'on l'injecte dans les veines des animaux, le symptôme principal est l'élévation considérable de la tension artérielle, accompagnée d'une accélération du cœur. L'effet se manifeste déjà après de petites doses. Moore et Purinton ont observé chez le chien une hypertension passagère après 0 gr. 000000245 par kg. Cette hypertention est surtout sous la dépendance de l'action vaso-constrictive sur les vaisseaux périphériques, mais en outre, l'adrénaline agit aussi directement sur le

cœur. Ces réactions sont à peu près les mêmes que celles obtenues par l'excitation du sympathique (1).

Danielopolu et Carniol distinguent chez l'homme trois phases consécutives à l'injection intra-veineuse : 1° une phase d'hypotension et de ralentissement du pouls ; 2° une phase d'hypertension et d'accélération du pouls ; 3° une phase d'hypotension secondaire. Schenk et Heimann-Trosien signalent que chez le même individu on peut, par injection intra-veineuse, obtenir une fois une forte hypertension, d'autres fois dans des conditions un peu différentes, une forte hypotension. L'action générale de l'adrénaline est donc une action « amphotrope » à prédominance sympathique. Cette prédominance est telle qu'en pratique, chez un sujet normal, l'hypertension avec accélération du pouls est le phénomène couramment observé.

Signalons encore deux effets accessoires de l'adrénaline, importants au point de vue clinique (Hirsch), c'est d'abord que l'adrénaline peut exciter les contractions utérines et qu'ensuite elle produit d'une façon constante de l'hyperglycémie, accompagnée de glycosurie plus ou moins prononcée, deux faits dont on devra tenir compte lorsqu'on aura affaire à des femmes enceintes ou à des diabétiques.

Sort de l'adrénaline dans l'organisme.

La question du sort de l'adrénaline introduite dans l'organisme a suscité de nombreuses controverses. On a longtemps considéré qu'elle était rapidement détruite dans le milieu intérieur, ce qui paraissait très plausible, vu sa grande fragi-

1. On a longtemps considéré que l'action de l'adrénaline portait sur les terminaisons périphériques du sympathique. Des faits expérimentaux ont cependant prouvé que l'adrénaline agissait même après élimination de l'appareil nerveux sympathique (Langley), ce qui ferait supposer qu'elle s'attaque a un appareil intermédiaire hypothétique entre le nerf et le muscle Il résulte de certaines expériences physiologiques que le parasympathique dans certaines conditions n'est pas absolument réfractaire à l'adrénaline, et que celle-ci agit également sur les centres.

lité. On sait par exemple qu'*in vitro*, en réaction alcaline elle s'oxyde très rapidement et devient inactive. Cette hypothèse s'appliquait à deux ordres de faits qu'elle semblait bien expliquer :

1) La grande différence entre l'intoxication non-mortelle par la voie sous-cutanée et la voie intra-veineuse.

2) La fugacité de l'effet hypertenseur produit par l'injection intra-veineuse.

1) *Les différences entre la voie sous-cutanée et la voie intra-veineuse.* — On sait qu'en clinique, les petites quantités d'adrénaline ne produisent pas d'effets généraux appréciables. On a cherché à expliquer ce fait par l'hypothèse de la destruction sur place. Ritzmann a comparé l'effet glycosurique produit par l'injection sous-cutanée à celle que produit l'injection intra-veineuse. Il a constaté qu'il lui était très inférieur et il a évalué le premier à 20 % du second, d'où il a conclu que 80 % de l'adrénaline injectée étaient détruits sur place. Mais il semble bien que cette destruction n'existe pas :

Fornet a montré chez l'homme que si on mesurait l'hypertension adrénalinique après injection sous-cutanée, en tenant compte à la fois de l'intensité et de la durée de la réaction, on voyait que cette dernière était très prolongée, ce qui a amené cet auteur à conclure que toute l'adrénaline introduite agissait en fin de compte.

Enfin, Luckhardt et Koppanyi ont pu montrer récemment d'une façon directe chez le chien, que l'adrénaline restait longtemps intacte à l'endroit de l'injection, lorsqu'on l'introduisait sous la peau. En lavant 8 h. 1/2 après la piqûre, avec une solution saline, les tissus dans lesquels l'injection a été poussée, ils ont pu en extraire une quantité suffisante pour donner à un autre chien une forte réaction hypertensive par la voie intra-veineuse (1).

1. Les mêmes auteurs ont étudié soigneusement l'influence du massage sur la résorption après injection sous-cutanée d'adrénaline chez le chien. Ils n'ont vu dans leurs expériences aucun effet hypertenseur quand ils s'appliquaient à ne pas traumatiser du tout la région. Un massage, même peu vigoureux, amenait immédiatement une poussée

2° *La fugacité de l'effet hypertenseur par injection intra-veineuse.* — On sait actuellement que l'adrénaline appartient à une catégorie de poisons qui n'agissent qu'au moment de leur introduction, et ne produisent plus aucun effet à partir du moment où leur concentration dans le milieu intérieur est devenue constante (poisons potentiels, « Potentialgifte » Straub). En tous cas, il semble résulter de l'expérience suivante (Fornet, Moog), que l'adrénaline n'est nullement détruite au niveau de la veine :

Ces auteurs ont empêché le passage de l'adrénaline dans la circulation par l'application d'une bande d'Esmarch après injection intra-veineuse. Lorsqu'après quelques temps, ils ont levé la ligature, l'hypertension s'est produite normalement.

Il résulte de l'ensemble de ces considérations qu'il n'y a pas de raison valable pour admettre que l'adrénaline puisse être rapidement détruite à l'intérieur de l'organisme.

L'intoxication mortelle par l'adrénaline.

Les effets généraux de l'adrénaline, dont nous venons de voir surtout la répercussion sur le système circulatoire, peuvent devenir assez prononcés pour entraîner la mort chez des animaux en expérience. L'intoxication grave se manifeste chez les animaux par de la dyspnée, de l'affaiblissement de la sensibilité, des réflexes et des mouvements volontaires (Batelli et Taramasio) ; on observerait également des convulsions toniques et cloniques, de la mydriase et de la glycosurie. La mort survient chez le cobaye par œdème

d'hypertension. Pour eux, cette constatation explique les résultats discordants obtenus en clinique par l'épreuve de Goetsch. Ils considèrent que, lorsqu'une réaction hypertensive a été obtenue, elle a été due, ou bien à une simple réaction psychique, ou bien au massage après l'injection.

On sait depuis longtemps que, si on veut avoir une idée nette de la sensibilité d'un sujet à l'adrénaline, il faut employer comme test l'injection intra-veineuse.

aigu du poumon, chez le lapin par œdème aigu du poumon, et trémulations fibrillaires du cœur (Batelli).

L'injection intra-veineuse se prête le mieux à des comparaisons de toxicité. La dose mortelle est de 2 à 6 dixièmes de milligramme par kgr. pour le cobaye et le lapin d'après Batelli. Pour le chien, Lesage indique 1 à 2 dixièmes de milligramme. Le même auteur trouve chez le chat une dose mortelle nettement plus élevée que chez les animaux précédents, 0,5 à 0,81 mg. (Faisons remarquer en passant que cette dose de 2/10 de mg. correspond à 10 cc. de solution au 1/1000 chez un homme de 50 kg.). Batelli a vu chez le lapin que la toxicité est différente suivant qu'on pousse l'injection dans la jugulaire ou dans la veine fémorale, les doses mortelles étant respectivement de 2/10 et 6/10 de mg.

La dose mortelle de l'adrénaline peut varier avec la *réceptivité individuelle*. Ces variations existent aussi bien d'une espèce animale à l'autre que d'un sujet à l'autre dans une même espèce. Lesage a noté des différences d'un chien à l'autre par injection intra-veineuse. Un de ses chiens est mort avec 0 mg. 25 d'adrénaline, dose habituellement bien supportée. Ces différences peuvent même exister chez le même animal d'une injection à l'autre. Josué a vu succomber des lapins en quelques instants dans un accès d'œdème pulmonaire à la suite d'une dose parfaitement supportée les jours précédents (1).

Nous avons vu que l'*injection sous-cutanée* est bien moins active que l'injection intra-veineuse. D'après Batelli elle est 40 fois moins toxique que l'injection dans la jugulaire. La dose mortelle est de 4 à 10 mg. par kg. pour le lapin et le cobaye (Batelli et Taramasio) ; les animaux succombent par œdème aigu du poumon. Ces doses mortelles par injection sous-cutanée produisent presque toujours une escarre à l'endroit de l'injection.

1. Il ne faut pas oublier par ailleurs, lorsqu'on expérimente avec l'adrénaline, la fragilité bien connue des solutions, qui s'oxydent et deviennent inactives à la lumière. Même lorsqu'elle a gardé ces réactions colorimétriques normales, son activité biologique peut déjà être abolie.

D'après Josué, il faut injecter 5 cc. de solution au 1/1000 à un lapin de 2 kg. pour produire l'œdème pulmonaire mortel.

La résorption dans le tissu cellulaire sous-cutané est tout à fait impossible à prévoir. L'échauffement, le refroidissement, le massage de la peau, etc., au niveau de l'injection, sont susceptibles de la changer (Schenk et Heimann-Trosien).

L'injection sous-muqueuse se comporterait comme l'injection sous-cutanée (Lermoyez et Ahbertin) (1).

Il y a peu d'éléments expérimentaux pour juger de l'action générale produite par l'adrénaline *appliquée sur les muqueuses*. Mentionnons cependant que Lermoyez et Aubertin ont vu une lapine pleine mourir d'œdème pulmonaire quelques heures après une instillation nasale. Biberfeld (cit. Weiss et Magassy) a vu l'hypertension se produire après de fortes doses d'adrénaline par voie intra-trachéale. Ces faits nous paraissent être d'une interprétation difficile.

Lorsqu'on injecte de l'adrénaline dans une *artère intestinale*, une dose qui, dans les veines périphériques fait monter la pression de 17 cm., n'a plus aucun effet général. Ce fait est dû à la destruction par le foie et nous explique l'absence de réaction observée d'une façon générale chez l'animal à la suite d'ingestion d'adrénaline ou de substance surrénale. Il faut noter à ce propos que Meltzer a pu observer une réaction pupillaire par l'ingestion de grosses doses d'adrénaline après sympathectomie cervicale. D'autre part, en clinique, les effets thérapeutiques obtenus par l'administration d'adrénaline par la bouche paraissent certains (Canuyt, Girou et d'autres).

1. Garrelon, Lucchetti et Thuillant, dans leurs expériences sur le syncope adrénalino-chloroformique, trouvent l'introduction sous-muqueuse au niveau de la cloison nasale, équivalente à l'injection intra-veineuse.

L'influence de l'excitation nerveuse sur la sécrétion surrénalienne de l'adrénaline.

On peut concevoir que l'augmentation de l'adrénalinémie sanguine puisse intervenir dans les symptômes toxiques consécutifs à l'anesthésie locale, et augmenter en particulier l'effet général de l'adrénaline introduite (1).

On a admis depuis longtemps que l'excitation psychique produisait des décharges d'adrénaline par les surrénales.

Cette opinion était basée particulièrement sur les faits expérimentaux suivants :

1° Après l'émotion la teneur des surrénales en adrénaline est diminuée ;

2° La mydriase paradoxale que produit l'émotion chez le chat sympathectomisé disparaît après surrénalectomie ;

3° Le sang retiré à un animal excité, mis en contact avec une anse intestinale, inhibe les mouvements péristaltiques (Cannon et de la Paz; Elliott).

Ces faits expérimentaux ont été mis en doute par les travaux de Stewart et Rogoff.

Cannon et Britton ont repris cette question dans un travail récent. Ils ont pris l'accélération de rythme du cœur énervé comme test d'action de l'adrénaline (méthode graphique).

Ils ont constaté que si chez le chat normal, l'émotion provoquée par la vue d'un chien produisait toujours une accélération considérable des pulsations cardiaques, elle produisait chez le chat surrénalectomisé, parfois du ralentissement, parfois rien, parfois une légère accélération, mais jamais une accélération de l'ordre de celle observée chez le chat normal. Cette différence était encore beaucoup plus accentuée lorsque à l'excitation émotionnelle était jointe un effort musculaire vigoureux.

1. Nous ne connaissons pas dans la littérature des recherches où on ait cherché à voir l'influence de l'émotion sur la réaction à une dose toxique d'adrénaline.

En présence de ces modifications profondes que l'émotion produit chez l'animal, modifications qui existent sûrement à un degré aussi prononcé chez l'homme, il est permis de penser qu'elles sont très susceptibles de jouer un rôle dans les circonstances cliniques analogues, créées par la peur de l'acte opératoire.

Anesthésie générale et Adrénaline.

Nous arrivons maintenant à la question de l'association des anesthésiques généraux et de l'adrénaline. Cette substance est fréquemment employée au cours des narcoses dans un but hémostatique.

On sait que le chloroforme est un grand agent dépresseur de la circulation. Il est facile de comprendre que la circulation, soumise à cette action dépressive du chloroforme, supporte mal les réactions déclenchées par l'adrénaline.

Lévy, en 1912, a le premier attiré l'attention sur le fait que chez le chat narcotisé au chloroforme, de petites doses d'adrénaline, injectées dans les veines après le début de l'anesthésie, provoquaient de la fibrillation ventriculaire et la mort. La mort de l'animal a été provoquée par des doses qui correspondaient à la 5e et jusqu'à la 20e partie de la dose mortelle pour l'animal normal. Il croit que le danger existe surtout pour une anesthésie légère. Rien ne se produisait s'il injectait l'adrénaline juste avant l'anesthésie. Ces faits, connus sous le nom de syncope adrénalino-chloroformique, ont été confirmés en 1922 par Bardier et Stillmunkes sur le chien. Ces auteurs ont montré que le phénomène pouvait être mis en évidence chez le lapin et le cobaye, que l'accident pouvait être provoqué à n'importe quel stade de l'anesthésie chloroformique par l'injection intraveineuse de 0 mgr. 01 d'adrénaline par kgr. Garrelon, Lucchetti et Thuillant, à la suite d'une syncope adrénalino-chloroformique observée par Moulonguet au cours d'une résection de la cloison, ont repris la question

en 1926, s'adressant cette fois aux injections d'adrénaline dans la cloison nasale du chien. Ils ont observé des faits analogues avec des doses un peu supérieures à ce qui était nécessaire pour l'injection veineuse (1-2 dixièmes au lieu de 1 à 6 centièmes de milligrammes par kgr.). Des injections sous-cutanées de la même dose par contre ne provoquaient aucun trouble.

Quant aux autres anesthésiques, il faut observer que toute la pharmacodynamie expérimentale de l'adrénaline a été faite sur des animaux anesthésiés par les différents produits en usage (uréthane, chloralose, etc.) sans qu'on n'ait jamais remarqué une sommation des effets toxiques. Ceci a été confirmé par Lévy ; il a vu que l'injection intraveineuse d'adrénaline ne produisait que de légers troubles chez le chat anesthésié à l'éther ; l'injection sous-muqueuse d'adrénaline serait d'ailleurs sans aucun effet sur les chiens anesthésiés par une autre substance que le chloroforme (Garrelon, Lucchetti et Thuillant).

LA « QUALITÉ » D'UN ANESTHESIQUE

Nous avons vu jusqu'à présent que, dans l'action des anesthésiques locaux, il y avait à considérer, à côté de l'action locale recherchée, une action générale plus ou moins prononcée. Nous avons vu également les variations que peut subir cette action générale.

L'intérêt que peut avoir un anesthésique du point de vue clinique sera proportionnel à son pouvoir anesthésiant, et inversement proportionnel à sa toxicité. Hoffmann et Kochmann ont proposé le quotient $\frac{\text{Dose mortelle}}{\text{Concentration anesthésiante minima}}$ comme représentant la « qualité » d'un anesthésique(« Wert »). Ils déterminent la dose mortelle par injection sous-cutanée au cobaye, en établissant la dose par kgr. de poids nécessaire à tuer l'animal, et la concentration anesthésiante minima par

le procédé du « bouton dermique ». Ce quotient donne une idée des possibilités d'utilisation d'un anesthésique, et surtout permet de les comparer commodément les uns aux autres (1).

Voici un tableau, dressé d'après Hoffmann et Kochmann, et complété d'après Hirsch, qui nous donne la concentration anesthésiante minima, la dose mortelle et la « qualité » (quotient des deux chiffres précédents) de la cocaïne et de ses principaux succédanés.

Anesthésique	Concentration minima provoquant l'anesthésie par bouton dermique	Dose mortelle par Kg. de poids d'un cobaye par voie sous-cutanée	Quotient
Holocaïne.....	0,0625	0,05	8
Acoïne.....	0,0730	0,15	21
Cocaïne HCL.....	0,0940	0,05	2,6
Tropacocaïne HCl..	0,0940	0,2	21
Tutocaïne	0,1	0,340	34
Stovaïne.....	0,1670	0.25	15
Eucaïne.....	0,2080	0,3	19
Novocaïne.....	0,3330	0,4	12
Alypine.....	0,8750	0,075	0,9
Sulfate de Pot.....	1,5610	3	19
Novocaïne + Sulfate de potasse..	0,016 Novocaïne + 0,21 K^2SO^4	0,2 Novocaïne + 3 K^2SO^4	129

Le clinicien, soucieux d'avoir à la fois une anesthésie parfaite, avec un risque de phénomènes généraux réduits au minimum, cherchera à employer une solution anesthésiante dont la « qualité » sera aussi élevée que possible. Quels moyens l'expérimentation nous a-t-elle révélés comme capables d'augmenter cette « qualité » ?

Moyens d'augmenter la « Qualité » des anesthésiques.

On pourra augmenter le quotient, soit en augmentant le numérateur (dose mortelle), soit en diminuant le dénomina-

1. Ces chiffres ne peuvent évidemment pas avoir de valeur absolue, ainsi qu'il résulte de ce que nous avons dit sur les nombreuses variations qu'ils peuvent subir.

teur (concentration anesthésiante minima), soit en modifiant les deux.

Il résulte de notre tableau que la cocaïne, le plus anciennement connu des anesthésiques locaux, tout en ayant un bon pouvoir anesthésiant, a un mauvais quotient, parce que sa toxicité est très élevée. Deux méthodes pouvaient *a priori* être envisagées pour y remédier. On pouvait améliorer le quotient:

1° En ajoutant aux solutions de cocaïne des substances possédant une action synergique quant au pouvoir anesthésiant, sans diminuer la dose létale.

2° En remplaçant la cocaïne par des succédanés possédant un quotient plus favorable.

Les synergismes.

Parmi les substances, qui, ajoutées à nos solutions anesthésiques, sont susceptibles d'améliorer leur « qualité », les plus importantes sont l'adrénaline, la sulfate de potasse et l'acide phénique.

L'Adrénaline.

C'est la plus importante, la plus couramment employée de ces substances. Ses propriétés, en application locale, sont complexes. Nous renvoyons, pour son action sur l'irrigation vasculaire du champ opératoire, la coagulation sanguine, etc., aux travaux de notre Maître le Professeur Canuyt.

Braun a montré que le pouvoir anesthésiant des solutions de cocaïne était augmenté par l'adjonction de petites quantités d'adrénaline, au triple point de vue de l'intensité, de la durée et de l'étendue de l'analgésie (1). Il a pu démontrer ces faits nettement avec la méthode du « bouton dermique »,

1. Rappelons que l'adrénaline, employée seule, produit un certain engourdissement des sensations, mais pas d'anesthésie véritable, ainsi que nous avons pu nous-mêmes nous en rendre compte par l'épreuve du « bouton dermique ».

et par injection sous-cutanée chez l'homme. Brünings (cit. par Hirsch) a examiné le fait pour les muqueuses du larynx en particulier. Il constate que l'effet favorable de l'adrénaline est moins net qu'en injection. Elle ne fait que prolonger l'effet anesthésique alors que la même concentration d'anesthésique était nécessaire avec ou sans adrénaline. Sollmann a eu des résultats identiques sur la cornée du lapin.

Braun a attribué cette action de l'adrénaline : 1° au fait que l'action vaso-constrictive de l'adrénaline, et le ralentissement de la circulation qui en résulte, retient la cocaïne plus longtemps dans le champ opératoire ; 2° à une diminution directe de la vitalité des tissus qui entraîne un amoindrissement de leur pouvoir de défense contre cette intoxication locale qu'est l'anesthésie. Il fait rentrer cette dernière propriété, d'ailleurs très hypothétique, dans le cadre des anesthésies par causes mécaniques (compression, froid, etc.), bien connues et utilisées avant la période chimique de l'anesthésie locale (1).

Pour la novocaïne, Braun, Esch et Sollmann ont obtenu des résultats analogues à ceux rapportés pour la cocaïne.

En résumé, tous les auteurs sont d'accord au sujet de la prolongation de l'effet anesthésique par l'adrénaline. L'augmentation de l'intensité de l'anesthésie constatée par Braun et Esch n'a pas pu être confirmée par tous ceux qui se sont occupés de la question, surtout en ce qui concerne l'anesthésie en surface.

Autres Synergismes.

Kochmann, Hoffmann et Zorn ont montré, en plusieurs travaux expérimentaux et cliniques, que le *sulfate de potassium* qui, en lui-même, n'a qu'un pouvoir anesthésiant très faible, augmentait considérablement celui de la novocaïne. Le mélange novocaïne-sulfate de potassium est envi-

1. Cependant Esch s'est attaché à montrer qu'il y avait synergisme vrai entre la cocaïne et l'adrénaline, quant à l'action anesthésiante, en opérant sur le sciatique du lapin, isolé de ses vaisseaux nourriciers.

ron 5 fois aussi actif que les deux anesthésiques réunis.

Les auteurs recommandent pour la clinique la solution suivante :

Novocaïne.....	0 gr. 10
Solution de sulfate de potasse à 2 %.....	20 gr.
Sérum physiologique..... q. s. p.	100 gr.
Solution d'adrénaline au 1/1000.....	XII gouttes

Cette solution à 0,1 % équivaut en infiltration à celle de novocaïne-adrénalinée à 0,5 %. Le pouvoir anesthésiant de la solution au sulfate de potassium a été examiné sur le nerf moteur de la grenouille, et par la méthode du bouton dermique. Sa dose mortelle par voie sous-cutanée chez la grenouille est de 0,2 de novocaïne + 3 gr. de sulfate de potassium : la « qualité » de ce mélange serait supérieure à celle de tous les autres anesthésiques (Hoffmann et Kochmann, voir tableau). Les auteurs signalent également que la douleur post-opératoire serait diminuée après l'emploi de leur solution. Ces différentes constatations expérimentales et cliniques ont été confirmées par Braun, Hirsch, et Gebb.

Pour l'anesthésie en surface, Hirsch a indiqué une solution de cocaïne contenant du sulfate de potassium et de l'*acide phénique*, qui permet de diminuer la concentration de la cocaïne. Cette solution a été entre autres recommandée par Abraham et Horak.

Gehse a cependant montré que le sulfate de potassium ne multipliait pas l'action anesthésiante de la cocaïne en surface, et que les bonnes qualités de la solution de Hirsch étaient dues à l'acide phénique qui y était contenu. Le pouvoir anesthésiant de cette substance avait déjà été vu par Liebreich. Gehse a montré qu'une solution de 0,35 à 0,5 % d'acide phénique ajoutée à une solution de cocaïne augmente son pouvoir anesthésiant dans la proportion de 1 à 8 dans l'expérience sur la cornée du lapin. Cet auteur recommande pour l'anesthésie des muqueuses, surtout en oto-rhino-laryngologie, la solution suivante :

Chlorhydrate de cocaïne		2 gr.
Acide phénique		0 gr. 35
Sérum physiologique	Q. s p.	100 gr.

Ajouter 10 à 20 gouttes d'adrénaline au moment de l'emploi.

Cette solution, qui est donc à 2 %, équivaut, comme pouvoir anesthésiant, à une solution ordinaire de 10 à 15 %. Elle a une légère réaction acide, non nuisible pour l'anesthésie des muqueuses, se conserve bien, et reste stérile grâce à la présence de l'acide phénique. Les bons résultats cliniques de ce mélange ont été communiqués entre autres par Lukow et Nowak.

Notons encore une tentative expérimentale de Gros, qui a préconisé le *bicarbonate de novocaïne* pour l'anesthésie régionale. Läwen a communiqué des résultats cliniques satisfaisants ; mais l'augmentation de l'anesthésie est relativement peu marquée. En outre, le mélange présente l'inconvénient de devoir être conservé en poudre, les solutions devant être préparées fraîches et soumises à l'ébullition avant usage.

Zeemann signale que la dissolution des anesthésiques dans des solutions hypertoniques de glucose augmente modérément leur pouvoir anesthésiant, mais il ajoute que cette augmentation est inférieure à ce qu'on peut obtenir par d'autres procédés.

Les succédanés

La deuxième manière d'augmenter la « qualité » des anesthésiques est de remplacer la cocaïne par des substances présentant un quotient plus favorable. Depuis que, pour la première fois, les inconvénients de la cocaïne ont été signalés, les pharmacologistes, aidés de l'industrie chimique, ont cherché à la remplacer.

Un nombre considérable de produits ont été créés, qu'il s'agissait d'examiner expérimentalement, puis cliniquement à tous les points de vue intéressant l'anesthésiste.

Nous nous bornerons à parler brièvement de ceux des succédanés qui actuellement semblent avoir un intérêt pratique réel, et qui sont utilisés par les cliniciens, les spécialistes oto-rhino-laryngologistes en particulier.

1) *La novocaïne* (produits français : scurocaïne, néocaïne, syncaïne, allocaïne ; produit américain : procaïne) (1). Cet anesthésique occupe une place tout à fait à part. Il a pris en effet, depuis longtemps, presque entièrement la place de la cocaïne dans les anesthésies par injection. Nous avons jugé utile, au cours de notre travail, d'étudier ces deux substances en même temps et nous renvoyons aux différents chapitres précédents pour ce qui concerne l'action générale de la novocaïne.

Beaucoup moins toxique que la cocaïne (2), elle est un peu moins anesthésiante, sa « qualité » s'établissant à 12 contre 2,6 pour la cocaïne (V. tableau p. 57). D'autre part, ses propriétés accessoires sont bonnes. Elle est à peu près indifférente au point de vue vasomoteur. Elle est couramment employée en clinique à la concentration de 1/2 à 4 %, additionnée d'adrénaline.

La novocaïne ne se prête pas facilement à l'anesthésie en surface. Cependant elle est employée par quelques-uns. King dit qu'on peut obtenir de bonnes anesthésies en oto-rhino-laryngologie, en attendant un peu plus longtemps qu'on n'a l'habitude de le faire. Chevassu et Rathery la préconisent (en solution à 2 %) pour l'instillation uréthrale.

1. Notons que d'une façon générale, on considère ces produits comme équivalents à la novocaïne, et que les auteurs emploient souvent le terme « novocaïne » en parlant d'eux. Pour cette raison, nous sommes obligés de les étudier ensemble.

2. Tableau des doses mortelles de la novocaïne :

Animal	Voie d'introduction	Dose mortelle en gr. par kgr. de poids.
Lapin.....	sous-cutanée	0,73 (Heineke et Lâwen).
Souris.....	—	0,4-0,5 (Expériences personnelles).
Cobaye....	—	0,4 (Hoffmann et Kochmann).
Chat.....	intra-veineuse (*)	0,040-0,045 (Eggleston et Hatcher).
Lapin.....	—	0,042 (Piquand et Dreyfus).
Rat blanc..	—	0,0125 (Hooper et Becker).

(*) Injection rapide.

2) *La psicaïne.* — C'est le tartrate d'un isomère dextrogyre de la cocaïne, préparé par Willstätter et ses collaborateurs. Elle est employée en Allemagne comme anesthésique des muqueuses. Elle serait deux fois moins toxique que la cocaïne pour le cobaye (Wagner), mais serait exempte de toute action psychique (Beringer, Wilmanns, cités par Hirsch). Wasowski et Totwen ont trouvé que chez le lapin elle n'était pas moins toxique que la cocaïne. C'est aussi l'avis de Copeland. Des essais cliniques satisfaisants ont été publiés, surtout en oto-rhino-laryngologie, qui lui attribuent un pouvoir anesthésique légèrement supérieur à celui de la cocaïne (1). Amersbach indique cependant qu'en clinique, pour le larynx, une solution de psicaïne à 10 % n'égale pas une solution de cocaïne à 20 %. Watson Williams leur trouve un pouvoir anesthésiant égal. Sture Berggren déclare également la cocaïne supérieure à la psicaïne.

Sture Berggren, ainsi que Wasowski et Totwen ont aussi signalé des intoxications avec ce produit, dont aucune n'a été suivie de mort.

3) *La tutocaïne.* — C'est du para-aminobenzoate de α-diméthylamino-β-méthyl-γ-butanol préparé et examiné pharmacologiquement par Schulemann. C'est un corps aussi anesthésiant, et peut-être plus que la cocaïne, beaucoup moins toxique qu'elle, ce qui lui donne le meilleur quotient (34) de tous les succédanés.

Elle se prête bien à l'anesthésie en surface. Additionnée d'adrénaline (à cause de son léger effet vasodilatateur) et d'acide phénique (Hirsch), ce produit donnerait d'excellents résultats, particulièrement au niveau des muqueuses des voies respiratoires supérieures. Elle a été préconisée en Allemagne par Hirsch, Seifert et Anton, Suchanek et beaucoup d'autres auteurs. Hirsch utilise une solution de 10 % de tutocaine contenant 1/2 % d'acide phénique. Il ajoute

1. Copeland la trouve expérimentalement moins anesthésiante que la cocaïne sur le nerf crural et pneumogastrique.

avant l'usage une quantité égale de solution d'adrénaline à 1/1000. Il a ainsi une solution de 5 % de tutocaïne. Plus récemment, de bons résultats ont encore été publiés par Cohen, puis par Cunningham (en Amérique), par Carco (en Italie). Guns (en Belgique), l'a également utilisé, mais dit ne pas avoir eu, avec les solutions de 5 à 10 %, des anesthésies aussi bonnes pour le larynx, qu'avec la cocaïne.

La tutocaïne a été également employée en injection. Elle ne serait que 2 fois plus toxique que la novocaïne, tout en ayant un pouvoir anesthésiant légèrement supérieur. En 1924, plusieurs auteurs ont publié de bons résultats obtenus par emploi de solutions variant de 1/5 à 1/2 % (Voir Hirsch). Plus récemment, Duttmann, Steichele, Fischer, enfin Guns ont confirmé ces résultats. Ces auteurs se servent en général de solutions à 0,2 %, certains d'entre eux à 0,5 %, pour les anesthésies régionales. L'anesthésie serait excellente ; cependant, l'anémie, malgré l'adrénaline, ne serait pas parfaite (Steichele) ; par contre, la douleur post-opératoire serait très diminuée (1).

Pourtant, là encore il y a eu quelques déboires. Des symptômes toxiques passagers ont été signalés par Tschebull et Guns ; enfin il y a eu 2 cas de mort, un rapporté par Hirsch lui-même après anesthésie par injection, l'autre signalé par Schwarz, après anesthésie par instillation uréthrale.

4) *La Butelline* (produit américain : butyne). — Ce produit, lancé depuis quelques années par les « Usines du Rhône », est très voisin de la tutocaïne, à laquelle elle ressemble à beaucoup de points de vue. Sa composition chimique en fait un para-amino-benzoate de di-n-butylamino-propanol ; elle se trouve dans le commerce sous forme de sulfate.

Bulson, Bonar et Solmann, en Amérique, Sarvonat et Thevenon (cité chez Duhart) en France, ont examiné le pouvoir anesthésiant de la butelline par les différents procédés en

1. Certains auteurs semblent être revenus à la novocaïne par infiltration après avoir utilisé la tutocaïne (Schmieden et Sebenig).

usage. Ils sont d'accord pour lui reconnaître un pouvoir anesthésiant un peu supérieur à celui de la cocaïne ; sur la cornée du lapin, elle serait 2 à 2 fois 1/2 aussi anesthésiante qu'elle (Auteurs français, Bonar et Sollmann.)

La butelline, elle aussi, est utilisable pour l'anesthésie en surface. Rougetet, dans sa thèse, rapporte des observations dues aux ophtalmologistes, Duhart, des observations dues aux oto rhino-laryngologistes. Une solution de butelline à 5 % donne en général des résultats suffisants pour les opérations sur les muqueuses des voies respiratoires supérieures. M. Canuyt a eu des résultats satisfaisants dans la petite chirurgie oto-rhino-laryngologique (1).

La toxicité de la butelline a été étudiée sur les différents animaux de laboratoire, en Amérique par Hatcher, Bonar et Sollmann, Hooper et Becker, Nielssen et Higgins, en France par Sarvonat. Sa toxicité serait un peu inférieure à celle de la cocaïne,d'après Sarvonat, plutôt un peu supérieure d'après Bonar et Sollmann, égale d'après Hooper et Becker. D'après Nielssen et Higgins, elle serait en outre à peu près la même chez tous les animaux de laboratoire, tandis que la cocaïne devient plus toxique, à mesure qu'on l'utilise chez des mammifères plus voisins de l'homme. Ceci pourrait faire penser que la différence de la toxicité en faveur de la butelline est encore plus prononcée chez l'homme que chez les animaux. La butelline aurait aussi, par ailleurs, une action bien moins accusée que la cocaïne sur le cœur et le psychisme.

En résumé, la butelline, avec sa toxicité légèrement inférieure, son pouvoir anesthésiant un peu supérieur à celui de la cocaïne, mérite d'être utilisée pour l'anesthésie des muqueuses (2).

Quant à l'anesthésie par injection, Kritzalis et Serapio de Léon rapportent dans leurs thèses des observations fournies par la petite et la grande chirurgie, faites sous anesthésie à la

1. Ferguson et Thomson (cité par King) l'ont cependant critiquée pour l'oto-rhino-laryngologie.
2. Notons aussi que la butelline est moins chère que la cocaïne.

butelline. Nous pensons qu'étant donné sa toxicité relativement élevée comparativement à son pouvoir anesthésiant, il n'y a pas intérêt à la substituer à la novocaïne, même en petite chirurgie. C'est également l'avis du Comité américain.

5) *L'Alypine.* — Elle a été recommandée par Impens, qui la considérait comme supérieure à la cocaïne. Braun s'élève contre son emploi en injection, vu que, toute question de toxicité mise à part, son injection est douloureuse, et suivie d'altérations des tissus.

Pour l'anesthésie en surface, elle a joui d'une certaine vogue. Quant à sa toxicité, Schröder, qui l'a contrôlée expérimentalement, trouve les résultats suivants : la dose mortelle pour le cobaye est 2 fois celle de la cocaïne (0 gr. 1 par kg.) (1). Chez le lapin, les doses mortelles sont égales, tant par voie sous-cutanée que par voie intra-veineuse. Comme d'autre part, son pouvoir anesthésiant est notablement inférieur à celui de la cocaïne (Amersbach), il ne paraît pas que l'emploi de ce produit puisse avoir un grand avantage.

Il ne semble pas que l'alypine soit encore beaucoup employée aujourd'hui. Le Comité d'enquête américain la considère comme aussi dangereuse que la cocaïne ou même plus.

6) *L'Apothésine.* — C'est un produit utilisé en Amérique. Hamilton lui a consacré un travail en 1926. Elle serait d'après lui peu toxique et rapidement éliminée. Il la recommande pour l'anesthésie par injection.

Eggleston et Hatcher la trouvent deux fois aussi toxique que la novocaïne. Elle a été refusée par le Council of Pharmacy and Chemistry.

Le comité américain d'enquête en 1923, l'a considérée comme ne devant pas être employée pour l'injection, et conseille de ne pas dépasser la concentration de 2 % et la dose absolue de 1,5 grains (= 0 gr. 1) pour l'anesthésie en surface.

1. Hoffmann et Kochmann indiquent 0,075 (V. tableau p. 57).

Nous passerons sous silence toute la série des succédanés de la cocaïne, qui ont eu leur moment de vogue, mais qui, pour des raisons variées, sont à peu près abandonnés aujourd'hui. On trouvera l'étude de plusieurs d'entre eux dans le travail de Le Mée (1).

RÉSUMÉ

Nous retiendrons de cette partie expérimentale les points suivants pour notre étude clinique :

1° Il existe chez les animaux des différences individuelles considérables dans leurs réactions aux anesthésiques locaux ;

2° Les effets toxiques des anesthésiques sont surtout fonction de la dose ;

3° L'intoxication par les anesthésiques locaux produit chez les animaux un ensemble de troubles caractérisé essentiellement par un mélange d'excitation, (convulsions) et de paralysie du système nerveux, pouvant aboutir à la mort par paralysie respiratoire, si la dose est suffisante ;

4° La vitesse d'administration, le mode d'introduction, l'état de la circulation locale, et divers autres facteurs, interviennent dans l'intensité des effets toxiques, en faisant varier la résorption ;

5° L'administration simultanée d'anesthésiques locaux et généraux et tout particulièrement l'injection intraveineuse ou sous-muqueuse d'adrénaline chez des animaux chloroformés, paraît dangereuse ;

6° L'adrénaline produit des effets généraux appréciables d'intensité différente suivant le mode d'introduction, pouvant aller, lorsque la dose est assez forte, jusqu'à la mort de l'animal, qui survient en général par œdème aigu du

1. On trouvera dans notre bibliographie des références concernant les succédanés plus récemment recommandés.

poumon. Sa toxicité subit des variations analogues à celles des anesthésiques locaux ;

7° La « qualité » de l'anesthésique peut être augmentée par l'emploi de substances à action synergique, ou par la substitution à la cocaïne, de certains succédanés.

* * *

DEUXIÈME PARTIE

Etude critique de la bibliographie concernant les accidents mortels

---

Difficultés de cette étude

L'étude des accidents survenant au cours de l'anesthésie locale présente de multiples difficultés. Elles sont principalement dues aux facteurs suivants :

Bibliographie incomplète. — Bien que la bibliographie contienne d'assez nombreuses publications à propos d'accidents survenus au cours d'anesthésies locales et régionales, elle doit être considérée comme très incomplète, surtout en ce qui concerne les accidents mortels. Généralement les médecins ne s'empressent pas de publier ce genre d'observations. Les enquêtes menées dans différents pays ont bien mis ce fait en évidence, la plupart des cas mortels qui y sont relevés n'ayant jamais fait l'objet d'aucune publication. Ces enquêtes, dans les pays où elles ont eu lieu, n'ont comblé que partiellement ces lacunes. Le rapport du Comité Américain signale par exemple que dans 5 cas où les enquêteurs ont appris indirectement l'accident, aucune réponse n'a pu être obtenue des chirurgiens en cause, malgré des demandes réitérées. M. Canuyt a eu connaissance également de plusieurs cas, tout à fait indirectement et par un concours de circonstances.

Renseignements incomplets ou faux. — Les histoires des malades, rapportées, tant dans la littérature que dans les

enquêtes, sont très souvent plus ou moins incomplètes ; des renseignements importants manquent souvent. En particulier, on n'a, dans la majorité des cas, pratiqué ni l'autopsie, ni l'examen correct des solutions utilisées. Il faut en outre, toujours considérer avec une certaine réserve les renseignements donnés. Il paraît assez humain qu'en présence d'un accident mortel, en raison des complications matérielles diverses qui peuvent en résulter, il y ait une tendance instinctive chez les différentes personnes dont la responsabilité est engagée, à interpréter un peu les faits (doses, concentration, vitesse d'injection, examen préopératoire, etc.), et à arriver ainsi à mettre sur le compte d'une susceptibilité spéciale imprévisible, ce qui peut être dû en réalité à une faute de technique. Cette suggestion nous semble pouvoir expliquer peut-être dans une certaine mesure, pourquoi dans plusieurs cas publiés, les doses et concentrations indiquées sont franchement inférieures à celles qui paraissent nécessaires pour avoir une bonne anesthésie dans des conditions normales.

Difficultés d'interprétation. — Lorsque tous les détails de l'observation sont bien connus, il s'agit d'interpréter le cas. Là encore, il y a des difficultés. Même lorsque l'autopsie a été pratiquée, et plus encore lorsqu'elle ne l'a pas été, il est souvent difficile de dire dans un cas donné si l'accident est imputable à l'anesthésie, si celle-ci est entièrement ou partiellement responsable ou si elle doit être complètement innocentée. Les chirurgiens qui ont observé l'accident, aussi bien que ceux qui l'ont étudié après eux, guidés par leurs idées personnelles et les doctrines médicales en cours, ont souvent donné des interprétations difficiles à accepter.

Nous avons essayé de résoudre ces difficultés dans la mesure du possible.

Nous avons recherché dans la littérature qui nous était accessible les cas mortels publiés. Quelquefois, les mêmes cas sont rapportés par des auteurs différents, puis cités après, comme s'il y en avait plusieurs. Des cas non mortels

ont été rapportés par erreur comme cas mortels. En remontant aux sources dans la mesure du possible, nous avons cherché à éviter ces confusions. Nous avons également utilisé les différentes enquêtes qui ont été faites sur ce sujet.

Nous avons limité notre étude aux accidents mortels. — Il nous semble en effet très difficile de tirer actuellement un parti intéressant de l'étude des accidents non mortels. Les faits les plus disparates ont été mis sur le compte de l'anesthésie locale, pour lesquels un rapport de cause à effet est souvent très discutable. Prenons par exemple les évanouissements, précédés de pâleur, vue brouillée, vertiges, sueurs froides, etc. Voici des accidents que tout le monde a vus survenir chez des sujets un peu impressionnables, au cours de très légères interventions pratiquées sans le secours d'aucun anesthésique, telles que prises de sang, vaccinations, etc. Rien ne permet donc de savoir dans ces cas-là, la part qu'y a prise l'anesthésie.

Cela est vrai même pour des symptômes plus caractéristiques, tels que les convulsions. Une crise nerveuse pourra se déclencher sous l'influence psychique de l'opération, et simuler des convulsions toxiques. Témoin par exemple cette observation de Vanduzen, rapportée par Snapp. Il s'agit d'une malade devant subir une ligature de l'artère thyroïdienne supérieure. Pendant que le chirurgien remplit sa seringue pour procéder à l'anesthésie locale, surviennent des convulsions, dont la malade se remet après quelque temps. Le lendemain, l'opération a été exécutée sous anesthésie locale, sans le moindre incident. Si la crise convulsive était survenue 5 minutes plus tard, on l'aurait considérée comme une intoxication indiscutable.

Dans un autre ordre d'idées, Lewin cite comme intoxications cocaïniques des cas où des vertiges et des vomissements ont suivi une instillation de cocaïne dans la caisse du tympan. Il nous paraît plus logique d'attribuer ces symptômes à une irritation labyrinthique.

Pour ces raisons, nous nous sommes limités dans cette

étude aux accidents mortels. Cela ne veut pas dire qu'il n'y ait pas de doute possible à leur sujet; au contraire, nous montrerons qu'eux aussi demandent à être interprétés et étudiés. Mais nous trouvons leur étude rendue plus intéressante parce que :

1° Il y a l'événement brutal de la mort, qui caractérise la situation, et permet de comparer et de grouper des faits du même ordre ;

2° L'autopsie est susceptible de donner des renseignements de première importance lorsqu'elle est pratiquée.

Nous avons laissé à peu près complètement de côté les accidents locaux. Nous renvoyons, en ce qui concerne l'hémorragie post-opératoire, aux travaux de MM. Canuyt et Terracol, où on trouvera la bibliographie de la question, et en ce qui concerne les autres accidents locaux, aux travaux de Blegvad.

Il ne sera bien entendu pas question d'intoxications par ingestion.

RELEVÉ DES CAS PUBLIÉS

A la suite de nos recherches bibliographiques, nous sommes arrivé à grouper 195 cas de mort où les anesthésies pouvaient être plus ou moins incriminées. Nous avions au début recherché aussi les cas de mort par rachianesthésie. Entre temps a paru le rapport très complet de Forgue et Basset sur la rachianesthésie au Congrès français de Chirurgie d'octobre 1928. Ce rapport contient une étude complète des accidents mortels dus à ce mode d'anesthésie, basée sur une documentation bibliographique étendue et une enquête personnelle. Comme d'autre part, l'anesthésie rachidienne représente un mode d'anesthésie tout à fait spécial, dont les conditions sont assez différentes de ce qui se passe pour les autres modes, particulièrement ceux couramment utilisés en oto-rhino-laryngologie, nous renvoyons le lecteur, pour tout ce qui

concerne la rachianesthésie, audit rapport. Cependant nous utiliserons les renseignements d'un intérêt plus général.

Il nous a semblé que, pour avoir une idée claire de la mortalité par anesthésie locale, il fallait soumettre, sans parti pris, les cas rapportés à un examen critique. Pour un certain nombre d'entre eux, les différents auteurs s'y sont déjà appliqués avant nous ; nous citerons leurs remarques en cours de route. Dans son 2e rapport de 1921, le comité d'enquête américain élimine 5 cas qui lui avaient été signalés, et pour lesquels il a reconnu qu'ils avaient été rapportés par erreur à l'anesthésie. Dans son rapport de 1924, Mayer élimine également 2 cas ; dans l'un, le malade est mort subitement après une injection de novocaïne pour extraction dentaire, et l'autopsie a révélé des lésions valvulaires graves ; dans l'autre, la mort est survenue 4 jours après, avec tous les signes d'une septicémie.

Nous distinguerons :

1° des cas où l'autopsie a fait découvrir une cause de mort autre que l'anesthésie locale ;

2° des cas où l'histoire clinique permet de douter que l'anesthésie locale soit la cause de la mort.

Cas où l'autopsie a fait découvrir une cause de mort autre que l'anesthésie locale

L'autopsie, dans les cas où elle est pratiquée, donne de précieux renseignements sur la cause de la mort. Dans les 5 cas suivants, les lésions constatées à l'autopsie sont largement suffisantes pour expliquer l'issue fatale, sans qu'il soit nécessaire de faire jouer un rôle quelconque à l'anesthésie. Nous verrons que les signes cliniques relatés ne sont dans aucun cas incompatibles avec cette interprétation. Voici ces cas :

1. Claus (Passow-Schäfers Beiträge 1910). — Femme de 36 ans. Ponction du sinus maxillaire après anesthésie par une mèche imbi-

bée de quelques gouttes de novocaïne à 10 % + adrénaline, et un badigeonnage à la cocaïne à 10 %, suivi d'une insufflation d'air. Collapsus. Mort le soir. L'autopsie a montré des hémorragies dans le cœur et le cerveau. Cette mort, ainsi qu'une deuxième publiée par le même auteur (sans autopsie), doivent être attribuées à une embolie gazeuse. C'est également l'opinion de Braun et de Hirsch. Ce dernier, lors d'un cas analogue, a pu observer une embolie de l'artère centrale de la rétine à l'ophtalmoscope.

2. Enquête américaine 1920 (1). Cas n° 13. — Homme de 21 ans. Injection de cocaïne-adrénaline dans l'arrière-gorge. Attaque d'angine de poitrine. Mort après 2 heures. A l'autopsie : une dégénérescence graisseuse du cœur.

3. Wiemann (*Zentralblatt f. Chir.*, 1919, n° 35, p. 898). — Femme de 29 ans. Ablation de goitre sous anesthésie paravertébrale par novocaïne-adrénaline. Arrêt du cœur, puis de la respiration, pâleur, myosis. Mort 4 minutes après la fin de l'anesthésie. A l'autopsie : deux hématomes importants au contact des pneumogastriques. La mort pourrait être due dans ce cas à la compression de ces nerfs (Mort par inhibition).

4. Eidens (*Arch. f. Klin. Chirurgie*, 1923, Bd. 122, H. 3, S. 603). — Homme de 62 ans. Intervention sur un cancer de la langue sous anesthésie par la novocaïne à 1/2 %. Mort 36 heures après l'opération. A l'autopsie : thrombose du sinus longitudinal.

5. Max Melchior (cit. Blegvad). — Femme de 58 ans. Extraction dentaire sous anesthésie par la novocaïne-adrénaline (10 cc. de novocaïne à 1 %; 0,25 millig. d'adrénaline). Etat de shock. Mort après 5 heures. A l'autopsie : hémorragie cérébrale.

Remarquons que, sauf dans le cas un peu spécial de Wiemann, la mort est survenue dans ces cas plusieurs heures après l'anesthésie. Dans aucun d'eux il n'y a eu de convulsions. Nous aurons à revenir sur ces questions.

Cas où l'histoire clinique permet de douter que l'anesthésie locale soit la cause de la mort.

Il ne suffit pas, lorsqu'une issue fatale survient, d'avoir pratiqué une anesthésie localisée plus ou moins longtemps

1. Nous utiliserons cette abréviation : Enquêtes du comité américain de 1920, 1921, 1923 = E. A., 1920, 1921, 1923.

avant, pour être en droit d'attribuer celle-là à celle-ci. C'est cependant ce qu'on a fait quelquefois. Nous aurons à énumérer 11 cas où l'anesthésie a été plus ou moins accusée d'avoir causé la mort, et où, à notre avis, elle doit être innocentée.

Voici d'abord 6 cas, où il s'agit de malades dans un tel état de misère physiologique, que la mort était plus ou moins à escompter dans un délai rapproché. Le travail supplémentaire demandé aux organes par le fait de l'anesthésie, et surtout de l'opération là où elle a été pratiquée (cas 1 à 5), le simple fait de la piqûre (cas 6), n'a fait que précipiter les évènements (1).

1. Mayer, 1928. — Homme de 69 ans. Herniotomie sous anesthésie par infiltration à la novocaïne. Arrêt des matières depuis 3 jours. Vomissements fécaloïdes depuis 2 jours. Fibrillation auriculaire. Myocardite. Mort sur la table d'opération.

2. E. A. 1923. N° 42. — Homme de 25 ans. Thoracoplastie pour tuberculose pulmonaire sous anesthésie à la novocaïne (200 cc. à 1/2 %). Mort avec des signes de défaillance cardiaque après 42 heures. Le comité attribue la mort au shock opératoire.

3. Kappis (cit. Härtel, p. 43). — Femme de 20 ans. Intoxication grave au sublimé, ayant causé une anurie, durant depuis plusieurs jours, et un état général extrêmement mauvais. Décapsulation des deux reins sous anesthésie paravertébrale à la novocaïne (100 cc à 1 %). Après la décapsulation du premier rein, 1/4 d'heure après l'injection, mort subite. Kappis croit qu'une injection a touché les espaces sous-arachnoïdiens. Le liquide céphalo-rachidien contenait en effet de la novocaïne. Härtel est d'avis que le très mauvais état de la malade ne permet pas d'attribuer le cas à la novocaïne.

1. Forgue et Basset dans leur rapport sur la rachianesthésie (p. 262) n'admettent pas qu'on innocente cette anesthésie dans les cas de mort, où l'état général est très mauvais, vu qu'il est impossible de dire, si elle n'a pas *contribué* à déclencher les accidents. Nous avons, au contraire, pensé qu'il était utile d'éliminer de notre statistique, les cas les plus caractéristiques à ce point de vue, car il s'agit de cas où l'opération a été tentée, ou devait l'être, sur un malade très mal en point, avec le mode d'anesthésie qui a paru le moins choquant, en l'espèce l'anesthésie locale. Vu que la mort serait probablement survenue de la même façon avec n'importe quelle anesthésie, et que le principal but de notre travail sera de nous rendre compte du danger que comporte l'anesthésie locale en elle-même, et en comparaison avec les autres anesthésies, il nous a semblé indiqué d'éliminer ces cas.

4. et 5. Kappis, 2 cas d'iléus, considérés comme perdus, et qui n'auraient pas survécu à l'opération. Anesthésie sacrée haute avec 50-60 cc. de novocaïne-adrénaline. Mort 1/4 à 1/2 heure après l'anesthésie.

6. Knabe (cit. Dufournier). Petite fille de 9 ans, atteinte de scarlatine avec complication cardiaque. 40 secondes après injection de IV à X gouttes de cocaïne dans la région deltoïdienne, pâleur, perte de connaissance et mort. Brouardel considère l'accident comme une suite de la scarlatine.

Il est à remarquer qu'aucun de ces malades n'a présenté la symptomatologie caractéristique de la mort par intoxication anesthésique, telle que nous la décrirons.

Nous avons relevé en outre, 4 cas, où nous attribuons la mort à une complication en rapport avec l'intervention, et un autre, où il semble s'agir d'une coïncidence.

7. Baltzer Christensen (cit. Blegvad, *Ugeskr. f. Laeger*, 1910, p. 321). Femme de 23 ans. Périodontite. Extraction dentaire sous novocaïne (6 cg. + 0 mg. 27 d'adrénaline). Début des symptômes plusieurs heures après. Mort après 6 heures. En raison du début tardif des accidents, consécutifs d'ailleurs à l'injection d'une quantité insignifiante d'anesthésique, Braun n'admet pas l'intoxication. Fischer pense à une septicémie suraiguë. Blegvad incrimine cependant la novocaïne.

8. Claus (*Passow-Schæfers Beitræge*, 1910). Cas analogue à celui cité p. 73., survenu chez une jeune femme après anesthésie à la novocaïne à 10 % (9 gouttes), pour ponction du sinus maxillaire et insufflation d'air. Cyanose, perte de connaissance, paralysie cardiaque. Mort très rapide. Comme dans le cas cité plus haut, on peut admettre qu'il s'agit d'embolie gazeuse (Braun, Hirsch, Blegvad).

9. Heller (*Proceedings of the New-York Academy of Medicine*. Section of Rhino and Laryngology, 1920). Jeune femme. Ablation de goitre après anesthésie par infiltration à la novocaïne-adrénalinée (50 cc. à 1/2 % et 50 cc. à 1 %). Collapsus, myosis, taches bleues sur le corps. Coma durant 2 jours. Température montant à 40°, puis mort. Nous pensons qu'il est logique d'attribuer ce cas, en raison des symptômes présentés, plutôt à une complication post-opératoire (septicémie aiguë, choc) qu'à une intoxication par la novocaïne.

10. Kemkes (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1923). Injection de 90 cc. de novocaïne à 1/2 % contre une sciatique. Après

3 h. 1/2, douleurs dans la jambe. Mort le lendemain par gangrène gazeuse. Cette mort est due à une mobilisation des germes déjà présents dans le corps (Hirsch), ou plus simplement à une infection tout court.

11. Abadie (Société d'ophtalmologie de Paris, 1881). Femme de 71 ans. Injection sous-conjonctivale de 0,25 cc. contenant 0 gr. 04 de cocaïne, pour opération d'entropion. Après l'opération, perte de connaissance, cyanose, asphyxie. Mort après 5 heures. Il est probable que cette femme, qui avait déjà eu un ictus antérieurement, a succombé à une nouvelle hémorragie cérébrale. Ce fut d'ailleurs l'avis de la majorité des membres présents de la Société.

Voici donc en tout 16 cas que nous avons cru devoir éliminer de notre statistique, parce que des faits relevés soit à l'autopsie, soit dans l'histoire clinique, nous ont semblé suffisamment démonstratifs pour innocenter l'anesthésie.

Dans le but de réduire l'étude qui va suivre aux cas de mort survenus dans des conditions « normales », nous voulons également mettre à part deux groupes de faits : les cas de mort par substitution d'un anesthésique concentré, et destiné à l'anesthésie des muqueuses, à un anesthésique dilué, destiné à l'injection (« erreur fatale »), et les cas de mort par anesthésies locale et générale combinées.

Cas de mort par « erreur fatale ».

Voici un exemple de la façon dont se produisent ces accidents : Un opérateur se prépare à faire une résection sous-périchondrale de la cloison. Il a sur sa table deux godets contenant des solutions incolores, l'une de cocaïne à 10 %, l'autre de novocaïne à 1 %. Il commence par badigeonner la muqueuse avec la cocaïne, puis saisit sa seringue, qu'il remplit de novocaïne pour faire ses injections. Quoi de plus facile dans ces conditions que de se tromper, et d'aspirer la cocaïne au lieu de novocaïne.

Dans plusieurs cas américains, une infirmière inexpéri-

mentée aurait compris « cocaïne » pour « procaïne » (novocaïne américaine).

Ces erreurs, souvent fatales, et qui semblent presque toujours mettre le sujet en très mauvaise posture, peuvent cependant quelquefois ne pas causer d'accidents graves. Témoin les trois cas signalés à M. Canuyt, et rapportés par lui au Congrès de 1928, de substitution de cocaïne concentrée à la novocaïne ; l'un dans une anesthésie pour cure radicale de sinusite maxillaire (1 cc. de cocaïne à 10 %), le second, dans une anesthésie par infiltration pour ablation d'une tumeur kystique de la région mastoïdienne (0 gr. 60 de cocaïne) ; enfin, le dernier dans une opération amygdalienne. Dans les trois cas, il y a eu des signes d'intoxication, mais relativement légers.

Un 4e cas nous a été rapporté par un confrère de la ville (1) :

Cure radicale de sinusite maxillaire. L'anesthésie est faite par erreur à l'aide d'une solution concentrée de cocaïne. Dès la fin de l'anesthésie, le malade est pris de convulsions. L'opération est exécutée rapidement, dans l'idée d'évacuer le plus possible de liquide anesthésique. A la fin de l'opération, le sujet est dans un état grave. Contre tout espoir, il se remet après quelques heures.

Dans la bibliographie, on relève le cas de Krecke, qui a utilisé par erreur pour une laryngectomie de la novocaïne à 20 %. Les 2 gr. de novocaïne injectés ont été supportés sans le moindre ennui.

Nous avons donc vu que ces malades, pour lesquels il y avait eu substitution, ont pu échapper à la mort ; mais il n'en est pas de même pour 12 autres, dont nous avons trouvé l'histoire rapportée, et qui ont succombé à cause de cet incident regrettable. 9 de ces cas ont été rapportés par les différentes enquêtes américaines : 5 en 1920, 3 en 1921, 1 en 1923.

Dans 6 cas, des solutions concentrées de cocaïne ont été employées à la place de novocaïne. Ce sont :

1. Cette observation sera publiée *in extenso* par ce confrère.

1. E. A. 1920, nº 2. Injection de cocaïne à 10 % pour une résection de cloison.

2. E. A. 1920, nº 10. Injection de cocaïne à 10 % sans autres détails.

3. E. A. 1921, nº 5. Femme de 26 ans. Injection de cocaïne à 20 % pour amygdalectomie. Après 2 minutes, convulsions subintrantes. Mort rapide.

4. E. A 1921, nº 7. Femme de 27 ans. Injection de cocaïne à 10 % pour amygdalectomie. Immédiatement « symptômes toxiques ». Mort après 8 heures.

5. Hölscher (*Laryngologische Gesellschaft*. Berlin, 9 avril 1912). Jeune homme de 13 ans. Injection de cocaïne à 20 % pour amygdalectomie.

6. E. A. 1923, nº 32. — Femme de 39 ans. Infiltration par cocaïne à 15 % pour résection de côte. Tout de suite après l'injection, convulsions, cyanose et mort. A l'autopsie, myo-, péri- et endocardite.

Dans deux cas, les solutions concentrées ont été injectées à la place de solutions diluées de cocaïne.

7. E. A. 1920, nº 12. — Homme de 43 ans. Injection de deux seringues de cocaïne à 10 % pour amygdalectomie. Syncope, convulsions, mort en quelques minutes.

8. E. A. 1920, nº 20. — Injection de cocaïne à 20 % pour amygdalectomie. Mort instantanée.

Dans trois autres cas, les solutions de cocaïne injectées ont été moins concentrées. Mais les quantités injectées ont été assez importantes pour causer l'issue fatale.

9. E. A. 1920, nº 8. — Injection de cocaïne à 5 % dans l'arrière gorge (Solution destinée au badigeonnage).

10. E. A. 1921, nº 1. — Femme de 18 ans. Injection de cocaïne à 4% pour amygdalectomie. Trismus, convulsions pendant 5 minutes ; mort après 20 minutes.

11. Berger (*Bulletin de l'Acad. de Médecine*, 10 fév. 1903, p. 188). — Homme de 40 ans. Injection d'une cuillerée à soupe à 2 % (contenant 0 gr. 30 à 0 gr. 38 de cocaïne), dans une hydrocèle. Dans la rue, pâleur, plusieurs crises, puis syncope mortelle (B. dit que cette solution a été employée par erreur).

Enfin, dans un dernier cas, fort curieux et instructif, il a été injecté par erreur de l'adrénaline.

12. Fischer (*Münchener medizinische Wochenschrift*, 1920, n° 30). — Injection de 10 cc. d'adrénaline au millième autour d'une plaie de guerre fistulisée. Tout de suite, angoisse, douleur dans nuque, mydriase, puis myosis, arrêt du cœur. Mort en 6 minutes.

Nous ne placerons pas ici le cas 39 de l'E. A. 1923, où l'on a injecté de la cocaïne à 1/2 % par erreur, la cocaïne à cette concentration ayant servi, et servant encore pour l'anesthésie locale.

Dans le cas 41 de la même statistique, le comité déclare ne pouvoir s'expliquer la mort que par une erreur (sans preuves).

Disons d'ailleurs à ce propos tout de suite, que cette erreur est probablement assez fréquente, et il est possible que dans une partie des cas où il y a eu des accidents avec une posologie très réduite, ce soit une des hypothèses à envisager.

L'association d'anesthésiques locaux ou d'adrénaline à l'anesthésie générale.

Nous avons relevé dans la bibliographie 15 cas où des accidents mortels sont survenus pendant l'emploi simultané d'anesthésie locale et générale ; un 16e non publié a été communiqué à M. Canuyt par le professeur Oppikofer de Bâle. Cette question, d'ailleurs encore très discutée, nous paraît être d'un grand intérêt.

L'association d'anesthésie locale et générale se présente en clinique dans les circonstances suivantes :

a) *Anesthésie générale légère au sommet d'une anesthésie locale pour faire passer un temps opératoire où l'anesthésie locale devient un peu insuffisante.*

Il est d'un usage assez répandu de donner au sommet d'une intervention sous anesthésie locale, quelques bouffées d'un anesthésique général, à l'occasion d'un temps un peu

pénible, le plus souvent, d'éther ou de chlorure d'éthyle, quelquefois aussi de chloroforme. L'emploi systématique de ce procédé est préconisé entre autres par Läwen (cit. Blegvad). Les recherches expérimentales que nous avons relatées semblent indiquer qu'elle n'est pas exempte de dangers.

Leriche (*Thérapeutique Chirurgicale*, t. 1, p. 22), rapporte l'accident mortel suivant :

1. Malade avec « cœur énorme », sans lésion valvulaire. Thoracectomie péricardique sous anesthésie régionale. Celle-ci étant insuffisante, administration de quelques gouttes de chloroforme. Syncope mortelle instantanée. (Il s'agit il est vrai dans ce cas, d'un malade à cœur profondément taré.)

b) *Association systématique d'anesthésie locale et générale. Anoci-association de Crile.*

Beaucoup de chirurgiens, des rhino-laryngologistes en particulier, emploient systématiquement l'association de l'anesthésie locale et générale. Quelquefois ce sont des sujets endormis, chez lesquels on veut faire céder un spasme œsophagien ou bronchique par l'application d'un tampon de cocaïne-adrénaline. D'autres fois l'anesthésie locale préalable semble être faite (telle dans l'observation que nous allons rapporter) dans un but d'hémostase, à la place de l'adrénaline pure. Souvent, pour la même raison, de la cocaïne-adrénaline, ou de la novocaïne-adrénaline sont injectées pendant l'opération. Enfin, Crile a recommandé de bloquer au cours de l'anesthésie générale, les nerfs sensitifs venant du champ opératoire, pour supprimer les réflexes dépresseurs générateurs de shock, et les réflexes défensifs gênants. (*anoci-association*).

Pour quelque raison que ce soit, cette combinaison semble avoir des partisans. Elle paraît d'un usage courant en Angleterre (V. Meeting of Scotch Anesthesists, 1924). Hanley, en Amérique, recommande l'association de l'anesthésie locale

à l'anesthésie générale par le protoxyde d'azote. King dit également que l'association de l'anesthésie locale avec du chlorure d'éthyle ou le protoxyde d'azote, etc., peut être désirable.

Des 6 accidents mortels que nous avons pu relever dans la bibliographie, 5 sont survenus avec le chloroforme, 1 avec un anesthésique non indiqué.

Enfin, un 7e cas concerne l'observation de M. Oppikofer, où l'anesthésique général employé a été l'éther. Il convient de faire remarquer que dans 6 de ces cas les solutions contenaient de l'adrénaline. Voici ces cas :

2. Schmiegelow (cit. Blegvad). Enfant de 4 ans, anesthésié au chloroforme pour extraction bronchoscopique de corps étranger. Badigeonnage de la muqueuse à la cocaïne à 10 % avec de l'adrénaline. Hallucinations, mydriase, convulsions, collapsus, mort après 7 heures.

3. Moulonguet et Lucchetti. Homme de 37 ans. Sinusite frontale. 2 tampons de novocaïne (1/200)-adrénaline (1/1000) sont placés dans le méat moyen. Puis chloroforme, d'abord à la compresse, puis à la pipe de Delbet. 7 à 8 minutes après le début de la chloroformisation, injection rapide dans la cloison de 6 cmc. de novocaïne à 0,5 %, additionnés de V gouttes d'adrénaline. 2 minutes après, cyanose. Après 2 autres minutes, arrêt respiratoire, mydriase ; mort rapide.

4. et 5. 2 cas cités par Levy. Une femme et un jeune homme, devant subir une résection de cloison. Chloroforme. Puis injection de quelques gouttes de novocaïne à 2 ou 3 % + adrénaline à 1/4.000. Pouls rapide, mydriase, arrêt du cœur. Mort rapide.

6. Mayer 1928. Femme de 43 ans. Injection de 5 cmc. de novocaïne à 0,5 % après laparotomie sous anesthésie générale pour ulcère duodénal. Convulsions. Mort.

7. M. Oppikofer a envoyé à M. Canuyt l'observation suivante (résumée).

W. E., femme de 52 ans, entre à la clinique, pour sinusite frontale et ethmoïdale chronique. *Etat général* : Femme petite et de faible corpulence. Poumons : s. p. Cœur : limites à droite un peu en dehors de la ligne sternale, à gauche dans la ligne mamelonnaire. Deuxième bruit aortique accentué, souffle diastolique. Subjectivement de temps en temps, palpitations. Pas d'autres troubles. Abdomen, urines : s.p.

Anesthésie locale : Badigeonnage à deux reprises de la muqueuse nasale avec de la cocaïne à 10 %, plus 1/5 de solution standard d'adrénaline au 1/1000°.

Injection de novocaïne sous la peau et sous la muqueuse de 25 cc. à 1 % + 15 gouttes d'adrénaline, et 5 cc. à 0,5 % + 5 gouttes d'adrénaline. Pas d'injection dans l'orbite.

Après l'injection, tout est bien, la malade est tranquille, pas énervée. On ne sait pas s'il y a eu des palpitations. Au bout de 5 minutes *narcose à l'éther*, sans stade particulier d'excitation. Narcose tranquille.

Opération : Cure radicale frontale (Killian) et ethmoïdale.

A peu près 1 heure après la narcose, tout à coup, le pouls cesse. La respiration s'arrête aussi. Camphre ; respiration artificielle durant 1/2 heure sans succès ; 90 à 100 cc. d'éther. Durée de la narcose : 70 minutes.

Autopsie : Ouverture des sinus frontal et ethmoïdal et de l'orbite. Aspect trouble (Trübung) accentué du myocarde et du foie ; symphyse des deux plèvres ; emphysème pulmonaire aigu. Bronchite.

Malformations multiples : Valvules anormales de l'aorte et de la pulmonaire (chacune deux semi-lunaires) : kystes de l'ovaire ; myome de l'utérus ; cæcum mobile ; adhérences du grand epiploon avec la paroi abdominale ; taches de l'épicarde. Hémorragies en nappe de la dure-mère.

c) *Utilisation de l'adrénaline dans un but hémostatique pendant l'anesthésie générale.*

L'association de l'adrénaline à l'anesthésie générale est un procédé très séduisant. En effet, il diminue un des grands désavantages de l'anesthésie générale, qui est la plus grande abondance de l'hémorragie opératoire. Aussi semble-t-il fréquemment utilisé, ainsi qu'il résulte entre autres de la discussion qui a eu lieu à la Société de Laryngologie de Paris le 10 mars 1926. L'association chloroforme-adrénaline semble particulièrement en honneur. Delbet vantait ses avantages et en préconisait l'usage systématique (Moulonguet et Lucchetti).

Cependant, dès 1912, Lévy en Angleterre, avait mis en

garde contre elle. Nous avons signalé (p. 55) les travaux expérimentaux sur la syncope adrénalino-chloroformique. Un argument, qui se présente à l'esprit, contre cette façon de voir, est le fait qu'on peut réanimer par l'adrénaline des sujets en état de syncope chloroformique. Nous pensons que cet argument n'a pas une valeur absolue, étant donné qu'un organisme en état de syncope grave sera dans un état très différent au point de vue cœur et centres de celui d'un sujet normal sous anesthésie générale (v. p. 123).

Nous avons pu trouver dans la bibliographie 7 cas de mort par syncope adrénalino-chloroformique.

8. Cas cité par Lévy. Anesthésie au chloroforme ; injection d'adrénaline dans la cloison. Mort.

9. Depree (*British Medical Journal*, 1913). Homme de 26 ans. Résection de cloison sous chloroforme. Injection de V gouttes d'adrénaline au millième dans la cloison. Pouls rapide ; mydriase, arrêt du cœur et de la respiration (On avait fait 10 minutes avant un badigeonnage des fosses nasales à la cocaïne à 10 % additionnée d'adrénaline).

10. Freudenthal. Homme de 26 ans. Résection de cloison sous chloroforme. Injection de X gouttes de solution d'adrénaline au millième. Pâleur cireuse, arrêt respiratoire ; mort.

11. Hubbard. Jeune homme. Résection de cloison sous anesthésie mixte à l'éther-chloroforme. 2 injections dans la cloison de solution d'adrénaline au millième, évaluées à XV ou XX gouttes (?). Cœur irrégulier ; mort en quelques minutes.

Dans un autre cas, il y eut un accident analogue dans une intervention amygdalienne.

12. Cas cité par Lévy. — Anesthésie au chloroforme. Injection d'une petite quantité d'adrénaline dans les amygdales. Mort.

Seymour Jones (*British medical journal*, 1912) signale 3 cas analogues de syncope adrénalino-chloroformique grave (pouls imperceptible, pâleur cireuse, arrêt respiratoire), non suivis de mort.

13 et 14. Auteur anonyme (*Zentralblatt für Gynäkologie*, 1909, vol. 33). — Deux femmes, âgées respectivement de 47 et 33 ans. Anes-

thésie au chloroforme, l'une en vue d'une opération de prolapsus utérin, l'autre de curettage et d'excision partielle du col. 3 injections d'adrénaline à 1/10000 dans le col, en tout 3 dixièmes de milligramme d'adrénaline. Pendant la dernière injection, nausées, arrêt de la respiration et du pouls, blancheur cireuse. Mort instantanée. Neu attribue ces cas à une susceptibilité exagérée vis-à-vis de l'adrénaline et à une infériorité fonctionnelle du cœur, tout en faisant des réserves quant au préjudice déjà porté à ce cœur faible par la narcose. Braun considère la concentration (1/10000) comme encore trop forte, le col étant très vascularisé, et incrimine surtout le chloroforme. Vu tout ce qui précède, il est évident qu'il faut ranger ces cas également dans la catégorie « syncope adrénalino-chloroformique ».

Il nous reste enfin 2 cas où l'anesthésique général utilisé n'est pas précisément indiqué ; il s'est probablement agi de chloroforme.

15. Sheedy (*Medical Record*, 1911). — Homme entre 25 et 30 ans. Amygdalectomie. Injection en 3 fois de 15 gouttes d'adrénaline au millième. 1/2 minute après, pâleur extrême, arrêt de la respiration, mort en 1 minute.

16. Welsh (*Laryngoscope*, 1904). — Ablation d'un myxofibrome de l'oreille moyenne. Injection d'adrénaline à 1 ou 2/1000 dans la tumeur. Mort immédiate.

Bourgeois, dans une remarque à la discussion à la Société de Laryngologie, a signalé qu'il avait remarqué que ses anesthésies au chloroforme étaient très mauvaises lorsqu'il opérait des ethmoïdes après forte adrénalisation préalable, ce qui lui a fait abandonner cette méthode.

Quoi qu'il en soit, la série de cas de mort par syncope adrénalino-chloroformique que nous venons d'énumérer nous paraît impressionnante. Dans tous ces cas la mort a suivi de près la piqûre d'adrénaline. Quel que soit le mécanisme à incriminer, on ne peut nier que la piqûre ait amené la mort.

Les injections d'adrénaline sont très dangereuses chez les sujets chloroformés, et doivent être évitées. Là comme ailleurs, le fait qu'un chirurgien se soit servi longtemps de

la méthode sans accident ne pourra pas servir comme argument contre cette façon de voir.

Pour l'association des anesthésiques locaux proprement dits au chloroforme, les faits sont moins nets que pour l'adrénaline.

Que faut-il penser de l'association de l'anesthésie locale aux autres anesthésiques généraux (éther, chlorure d'éthyle, etc.) ? Il y a peu de documents. L'observation que nous avons rapportée semble indiquer que l'éther n'aime pas davantage être associé à l'anesthésie locale.

Pour les petites anesthésies générales superficielles qu'on ajoute à l'anesthésie locale faites à l'aide du chlorure d'éthyle ou de l'éther, nous ne connaissons pas d'incident grave.

M. Canuyt estime qu'il est plus prudent de ne pas associer du tout l'anesthésie locale et l'anesthésie générale. Tel est également l'avis de Mayer.

Cas retenus (tableau).

Ces éliminations faites il nous reste 151 cas, sur lesquels nous allons baser notre étude. Ce nombre comprend les 6 cas, qui ont été rapportés à M. Canuyt à la suite de son enquête, et qui ont été publiés par lui au Congrès Français d'oto-rhino-laryngologie de 1928.

Dans le tableau (p. 96), nous avons réuni les cas de mort que nous avons relevés dans la bibliographie, avec ces nouvelles observations, que nous reproduirons *in extenso*, p. 87.

Nous ajouterons pour être complet 14 cas dont nous avons relevé l'indication dans la bibliographie et 4 cas non publiés, où les renseignements sont très rudimentaires, ou nous étaient inaccessibles. Les voici :

1 et 2. 2 morts subites par cocaïne, signalées par Fischer chez des dentistes (*British Dental Journal*, 1918, p. 352).

3 à 6. 4 cas de mort, dont 3 cas par procaïne + cocaïne, et un par la cocaïne seule, rapportés par Mayer en 1924 ; 2 intéressaient des interventions sur les amygdales, 2 des interventions nasales.

7. Mort subite survenue chez un enfant de 5 ans, à la suite d'extraction de corps étranger de l'œsophage, attribuée à la résorption de la cocaïne par une plaie du pharynx, rapportée par Wanibuchi (*Zentralblatt f. Hals, Nas. u. Ohrenh.* Bd. 12, H. 13, S. 786).

8. Mort par injection d'adrénaline dans l'urèthre, rapportée par Freudenthal.

9. Mort d'un enfant par application d'une solution concentrée de cocaïne, rapportée par Jackson (cité par Amersbach).

10. Mort après 2 instillations uréthrales de cocaïne, publiée par Bellanger.

11. Mort par cocaïne au cours d'une intervention ophtalmologique, publiée par Koster (*Nederlandsch. Tijdschrift voor Geneesk*, 1899).

12. Mort par injection de 10 cgr. de cocaïne, cité par Seifert, (Chirurgien condamné à 15 jours de prison).

13. Mort d'une femme de 72 ans après emploi de cocaïne pour une opération de cataracte, rapportée par Bribosia (cit. Bour).

14. Mort « thymique » chez un adulte pendant une amygdalectomie sous anesthésie locale, par Husik (*Atlantic med. journ.*, sept. 1926).

Enfin, M. Canuyt, au cours de son enquête, a eu connaissance des 3 cas suivants, qui n'ont jamais été publiés, et sur lesquels il n'a pu obtenir de plus amples détails (v. sa communication au Congrès de la Société française d'oto-rhino-laryngologie de 1928). Les voici :

15. Mort foudroyante après anesthésie pour résection sous-périchondrale de la cloison, dès la première injection.

16 et 17. 2 cas de mort au cours de l'anesthésie locale pour une cure radicale de sinusite maxillaire, pendant l'infiltration de la fosse canine.

18. Un dernier cas nous a été signalé par un confrère. Il s'agit d'un chirurgien qui se préparait à enlever une loupe sur le crâne d'une femme. Dès la première injection de novocaïne-adrénaline, syncope mortelle.

Nouvelles observations.

(*Observation 1*, personnelle).

Au mois de mai 1927, M. Canuyt fut appelé d'urgence auprès d'une femme qui venait de mourir dans les circonstances suivantes ;

Cette femme était porteur d'un papillome volumineux du larynx, situé au niveau de la corde vocale gauche. Deux années auparavant, à la suite d'une grippe, elle avait remarqué qu'elle était enrouée, et qu'elle avait des difficultés pour émettre les sons aigus. A cette époque, en 1925, l'examen avait montré la présence d'un papillome du larynx sur la corde vocale gauche. L'opération fut proposée à la malade, qui accepta. L'anesthésie locale fut pratiquée à la cocaïne adrénaline. Le polype fut enlevé. L'anesthésie et l'opération s'effectuèrent sans le moindre incident.

Deux ans après, les mêmes symptômes s'étant reproduits, la malade revint se faire examiner, et l'examen du larynx révéla la présence d'un papillôme volumineux du larynx, situé sur la même corde vocale gauche. La malade accepta de nouveau l'opération. Un matin, à jeun, l'anesthésie fut pratiquée comme à l'habitude, mais après plusieurs attouchements du larynx avec la cocaïne-adrénaline, la malade devint très pâle, les pupilles se dilatèrent à l'excès. Le médecin fut obligé immédiatement de coucher la patiente. Malheureusement, elle était déjà dans le coma ; de petites secousses agitèrent ses extrémités, une écume blanchâtre vint humecter ses lèvres. En quelques secondes, elle était morte. Tous les moyens de sauvetage furent mis en œuvre : linges froids sur le thorax, injections sous-cutanées de caféïne et de strychnine, injection intra-cardiaque d'adrénaline, respiration artificielle, etc. Lorsque M. Canuyt arriva auprès de cette malade, il ne put que constater la mort, et malgré les soins les plus énergiques, il fut impossible de la ranimer.

Le flacon de cocaïne contenait une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1/20. Pour faire l'anesthésie, on avait versé dans un godet environ 10 cmc. de cette solution, et on avait ajouté extemporanément X gouttes de la solution d'adrénaline au 1/1000. Le médecin qui fit l'anesthésie avait employé environ 5 à 6 cmc.

Voilà donc une malade qui fut anesthésiée de la même manière que 2 années auparavant, pour la même affection, en vue de la même intervention et qui succomba brutalement. Un fait à retenir, la malade avait dit : « Je ne sais pas pourquoi, cette fois-ci, j'ai très peur, j'ai l'impression que je vais mourir. »

Observation 2

(due à l'obligeance du Dr Mendoza, de Lisbonne, Hôpital San Jose de Listra).

Adeline N., 38 ans, native de Pontavedra, mariée, entre à l'hôpital le 18 août 1925. Elle souffre depuis 15 jours d'une otite moyenne aiguë, suivie d'emblée de symptômes de mastoïdite du côté droit.

Elle présente un volumineux abcès dans la région mastoïdienne, une chute de la paroi supérieure et postérieure du conduit, qui ne permet pas de voir la membrane du tympan. Ecoulement d'oreille, douleurs intenses à la pression sur la région antrale. Langue humide et jaune, 100 pulsations à la minute, 22 mouvements respiratoires.

A l'auscultation des appareils respiratoire et circulatoire, rien d'anormal ; 37°2 de température. La malade à peine entrée à l'hôpital, on pratique l'incision de l'abcès mastoïdien, qui donne issue à 1 décilitre de pus jaune bien lié.

On ne fait pas immédiatement l'opération de la mastoïde, la malade ayant ses règles. Le 25 août à 11 h. 1/2 du matin, on commence l'anesthésie locale par infiltration d'une solution de cocaïne à 0,5 %, légèrement adrénalinée, la patiente ayant reçu 1/2 heure avant une injection sous-cutanée de 1 cgr. de morphine.

En mettant la malade sur la table d'opération, elle est extrêmement inquiète, parle de ses enfants en pleurant, se lamentant, et dit qu'elle craint de mourir.

On commence l'anesthésie, essayant de rassurer la malade avec des paroles de réconfort, mais elle reste extrêmement agitée, se plaignant en même temps d'une grande pression au cœur ; l'auscultation ne révélant rien d'anormal, aux appareils respiratoire et circulatoire, on continue l'anesthésie, malgré les plaintes de la malade.

En complétant l'infiltration anesthésique de la région à opérer, on consomme 45 cc. d'une solution de novocaïne à 0,5 % en sérum physiologique et 30 gouttes de solution normale d'adrénaline. La malade se plaint amèrement du cœur et de la tête, où elle ressent une grande impression ; elle dit avoir la sensation que le cœur veut sortir de la poitrine. La palpation pré-cordiale nous révèle une forte accentuation des mouvements cardiaques, le cœur battant violemment. La malade nous dit se sentir très mal.

Prenant le pouls, on vérifie une tension régulière, suivie d'une accélération brusque et rapide, avec grande hypertension, la face

devient pâle, les lèvres violettes, les pupilles se dilatent brusquement et rapidement, se contractent par la suite pour se fixer dans une demi-dilatation. La malade s'évanouit dans une syncope cardiaque; simultanément, syncope respiratoire, coupée de temps en temps de rares inspirations superficielles.

La malade, immobile, d'aspect cadavérique, ne réagit à aucune stimulation durant cinq quarts d'heure. Respiration artificielle, combinée avec tractions rythmiques de la langue ; des inhalations d'oxygène, des injections sous-cutanées d'éther, de caféine, de spartéine, de sulfate de strychnine et d'huile camphrée, une injection sous-cutanée d'oxygène, et deux injections intracardiaques d'adrénaline n'ont pas réussi à la ranimer.

La cyanose augmente progressivement, les pupilles se dilatent, le corps se refroidit. Deux heures après la syncope mortelle, elle présente une intense cyanose de la face avec des taches blanches par endroits.

Autopsie : Congestion pulmonaire bilatérale; congestion méningo-encéphalique ; congestion rénale bilatérale ; mastoïdite à droite.

Examen chimique des drogues employées pour l'anesthésie :

Drogues chimiquement pures et avec les pourcentages indiqués sur les flacons (solution normale d'adrénaline à 1 ‰, et solution de novocaïne à 0,5 % en sérum physiologique).

Observation 3 (anonyme).

M. X..., se plaint depuis longtemps de coryzas, d'éternuements, de bronchites à répétition. Il a toujours mauvais goût, la bouche pâteuse, crache et mouche beaucoup. Son médecin habituel déclare qu'il présente ces accidents depuis l'âge de 12 ans, qu'il a maigri de 7 kilogs depuis 7 ans, et que sa situation s'est surtout aggravée depuis 6 mois, du fait de crises d'asthme et de bronchites à répétition. L'examen du thorax à l'écran montre une réaction ganglionnaire péribronchique, un voile général des poumons, et des faisceaux de condensation des deux bases. En dehors de ceci, aucun autre trouble pathologique n'a été observé par son médecin.

Nous faisons le diagnostic de sinusite suppurée fronto-ethmoïdo-maxillaire droite et maxillaire gauche, et concluons à la nécessité d'une opération. Le malade, très émotif, est presque syncopal à cette perspective. Il est renvoyé avec ce diagnostic à son médecin, qui lui conseille de se ranger à notre avis. Nous avons préconisé de faire la cure radicale des deux sinus maxillaires par le

Caldwell-Luc, l'ethmoïdectomie par la méthode du professeur Moure et le drainage du sinus frontal par celle de Vacher, le tout en un temps, sous anesthésie locale.

X..., entre à la maison de santé la veille de l'opération, y passe une nuit très agitée, ne dort pas, veut se sauver. Quand nous le voyons le lendemain matin, il ne nous est pas fait part de ces incidents ; il avait du reste à ce moment retrouvé son calme.

Après les préparatifs habituels, aidé par mon assistant ordinaire, en présence du médecin de la famille, nous faisons l'anesthésie locale avec la solution à 1 % de scurocaïne des Usines du Rhône, dont il est injecté 20 à 22 cc. Sur ce chiffre, 2 cc. sont injectés au niveau des filets ethmoïdaux par voie orbitaire. Cette anesthésie est complétée par l'application *in situ* de 4 mèches humectées avec la solution de butelline nº 6 des Usines du Rhône. Nous estimons à 5 cc. la quantité employée pour cela, ainsi qu'il en résulte d'une expérience rétrospective. Il s'agit de mèches minces, quadruples, de gaze hydrophile, longues de 12 cm., assez étroites pour qu'elles puissent être logées sous le cornet inférieur. Ces mèches, toujours semblables, sont confectionnées par mon infirmier habituel.

L'opération est menée rapidement, et le malade que nous surveillons à travers la fenêtre du champ opératoire, la supporte très bien. Le médecin de la famille surveillait d'autre part l'état du pouls et le rythme respiratoire. La cure radicale du sinus maxillaire droit était faite, celle du maxillaire gauche presque terminée, quand tout à coup, sans aucun symptôme prémonitoire, le malade se dresse sur son séant, se débat convulsivement les yeux hagards, et après quelques secousses cloniques généralisées, meurt en quelques minutes, en poussant des cris inarticulés.

Sans perdre de temps, nous avions fait tout ce qu'il est classique de faire en pareil cas, injection d'huile camphrée, de caféine, respiration artificielle, injection intra-cardiaque d'adrénaline, sans aucun résultat ; la mort fut foudroyante.

A quoi est dû cet accident, le seul au cours d'une carrière déjà longue, pendant laquelle nous avons pratiqué des milliers d'anesthésies locales, sans avoir jamais eu la moindre alerte ? Mon assistant et moi considérons l'erreur de solution comme impossible. Les doses employées ne nous paraissent pas pouvoir être incriminées, nous les avons dépassées dans bien des circonstances sans avoir jamais eu le moindre ennui. La qualité des produits et leur dosage ne peuvent être mise en doute, étant donné leur origine. D'autre part, il s'est écoulé environ 30 à 35 minutes entre la dernière injection et le moment de l'accident, et 25 à 30 entre celui-ci et la mise en place

de la dernière mèche. Au moment de celui-ci, elles étaient toutes enlevées.

L'émotivité, l'état général du malade peuvent-ils avoir été la cause de ce dénouement ? Faut-il penser à une idiosyncrasie ? Nous préférons ne pas conclure, et attendre les résultats que l'enquête organisée par M. le professeur Canuyt peut donner.

Observation 4 (anonyme).

J'ai l'honneur de vous informer que le 14 juillet 1926, vers 11 heures du matin, M. X., âgé de 68 ans, a succombé dans mon cabinet.

Je l'ai anesthésié au moyen de Scurocaïne, Usines du Rhône, solution D à 2 %, dont j'avais injecté un peu plus de 1 cc., puis extrait une dent quand, subitement, il a été pris d'une syncope, et malgré mes soins il succombait quelques minutes après.

Observation 5 (anonyme).

Il s'agit d'une femme de 60 ans, ayant un cancer du sein, très mobile avec petits ganglions axillaires. Foie un peu gros. On décide de faire l'opération de Halsted.

Anesthésie: injection intra et hypo-dermique de syncaïne à 1/200 Quantité non notée, mais de l'ordre de 60 cc.

Sitôt après opération, pouls absent, refroidissement des extrémités, collapsus progressif. Mort au bout d'une demi-heure.

L'auteur a malgré ce cas malheureux, continué à employer la syncaïne à 1/200 et 1/100. Il accuse ici le terrain, le choc opératoire, malgré la rapidité de l'intervention (20 min.), et peut-être des soins post-opératoires insuffisants.

Observation 6 (Metianu et Nandris).

(Publiée au Congrès Roumain
d'Oto-Rhino-Laryngologie de 1928.)

Une jeune fille âgée de 16 ans, souffrait d'une angine chronique. Ses parents la conduisent chez un médecin non spécialiste, qui

pose le diagnostic d'hypertrophie des amygdales palatines, et conseille l'amygdalotomie. L'intervention a lieu le jour suivant.

Avant l'intervention, le confrère pratique l'anesthésie locale par badigeonnage de l'amygdale droite et de la paroi pharyngienne postérieure avec une solution de cocaïne à 3 %. Instantanément, il observe que la malade se trouve mal, il cesse l'anesthésie et fait tout son possible pour la tirer de son état. Mais la malade ne reprend pas connaissance et succombe 8 minutes après.

L'enquête a pu établir par les déclarations du médecin les faits suivants :

La malade O. S., âgée de 16 ans présentait une hypertrophie amygdalienne avec des cryptes volumineuses remplies d'une substance blanche grisâtre. Pour faciliter l'intervention, le médecin a commencé par une anesthésie locale avec une solution de chlorhydrate de cocaïne à 3 %. Il a pratiqué un badigeonnage de l'amygdale droite et de la paroi postérieure du pharynx avec 2 tampons (de la grosseur du petit doigt), imbibés de la susdite solution et légèrement exprimés. Lorsqu'avec un troisième tampon il était en train de commencer le badigeonnage de l'amygdale gauche, le médecin observe que la malade, qui était très agitée et avait des réflexes pharyngiens exagérés au début, devient brusquement très calme, laisse pendre ses mains le long du corps, ferme les paupières et appuie la tête contre le dossier. Elle pâlit, des gouttes de sueur apparaissent sur son front, la respiration devient rare et superficielle. Le médecin la met tout de suite en position couchée sur le lit, la frictionne à l'eau fraîche, lui fait respirer de l'éther, lui donne des injections de camphre et de caféine. La pâleur et la transpiration progressent, la respiration devient de plus en plus rare et superficielle, le pouls filiforme. Il essaye la respiration artificielle, mais tout est vain, et la malade succombe 8 minutes après.

La famille donne les renseignements suivants : troisième enfant, née à terme ; rien d'important dans les antécédents hérédo-collatéraux.

Quant aux antécédents personnels : la malade a eu la rougeole à 3 ans et demi, la scarlatine à 5 ans, a été réglée à 13 ans 1/2, irrégulièrement et avec des douleurs prémenstruelles. Quelques années avant sa mort, elle avait des « angines à répétition » 4 à 5 fois par an.

Autopsie : Cadavre d'une jeune fille bien développée, tissu sous-cutané abondant, taille 144 cm. On constate l'hyperémie des méninges et de la substance cérébrale et cérébelleuse. L'hypophyse est augmentée de volume et très hyperémiée. Les amygdales palatines

hypertrophiées (de la taille d'une grosse noisette), proéminentes dans le pharynx, présentent de nombreuses cryptes contenant une substance gris-blanchâtre. La muqueuse des piliers des amygdales ne présente aucune lésion anatomopathologique macroscopique ; sur la paroi postérieure du pharynx on trouve des petites granulations de tissu lymphatique, et dans le cavum des végétations adénoïdes. Le larynx, la trachée et l'œsophage ne présentent rien d'anormal. Le thymus volumineux s'étend sur une surface de 9 cm. 1/2 sur 6 cm. et pèse 39 gr. Sa section présente une hyperémie marquée.

La glande thyroïde est augmentée de volume.

Poumon : Hyperémie avec foyers hémorragiques ; ganglions trachéo-bronchiques hyperémiés et augmentés de volume.

Le cœur ne présente rien de spécial.

Sur le tube digestif, on constate l'hypertrophie des plaques de Peyer, 5 sur 2 cm. et de nombreux nodules lymphatiques de la grosseur d'un grain de riz.

Appendice cæcal épais, de 11 cm. de longueur ; ganglions mésentériques augmentés de volume, hyperémiés et formant de vrais paquets. Rate augmentée de volume, folliculaire. Foie et reins : rien de spécial.

Organes génitaux : utérus de volume normal ; muqueuse utérine épaissie, de couleur rose-rougeâtre (caractéristique de la phase prémenstruelle). Ovaire droit augmenté de volume, contenant 1 corps jaune ancien, deux corps albicans et 3 petits kystes remplis de liquide clair, citrin.

L'ovaire gauche, également augmenté de volume, présente 2 corps jaunes anciens et un corps jaune hémorragique en pleine organisation.

A l'examen histologique des amygdales, on constate l'hyperplasie du tissu lymphoïde, avec foyers d'inflammation entourés d'une zone d'infiltration à cellules mononucléaires. Les cryptes contiennent du détritus, des cellules épithéliales desquamées, quelques polynucléaires et bactéries banales.

En résumé, il s'agit d'une mort subite au cours de l'anesthésie locale à la cocaïne (badigeonnage des amygdales et du pharynx) chez une malade qui ne présente rien d'important au point de vue des antécédents héréditaires et personnels.

L'autopsie ne nous révèle rien d'autre qui puisse expliquer la mort en dehors d'un état thymico-lymphatique caractérisé par l'hypertrophie du thymus et de tous les organes lymphatiques, y compris les amygdales palatines qui présentaient en plus une inflam-

mation chronique. Ensuite des modifications physiologiques des organes génitaux internes (utérus,ovaire) et des glandes à sécrétion interne (ovaire, thyroïde, hypophyse) caractéristiques de l'époque prémenstruelle.

Nos	Auteurs	Sexe	Age	Anesthésique employé	Concentration	Quantité	Mode d'administration	Maladie Intervention	Symptômes ayant précédé la mort	Mort au bout de	Forme clinique	Cause probable de l'accident	Autopsie	Remarques
	Oto-Rhino-Laryngologie													
1	E. A. 1923, n° 11	H	23	atropine morphine cocaïne adrénaline		3 cg. en 1/2 h.	injection pulvérisation injection	tonsillectomie	collapsus ; respiration stertoreuse ; coma	plus de 6 h. 1/2	IV	**adrénaline**	oui	congestion de tous les organes, pas de cocaïne dans le foie.
2	E. A. 1923, n° 15	F	37	cocaïne adrénaline	10 % 1/10 %		badigeonnage injection	tonsillectomie	fortes céphalées ; convulsions	quelques min.	I	**adrénaline, peur (?)**	non	peur.
3	E. A. 1923, n° 17	F	23	atropine morphine cocaïne adrénaline	 4 % 1/2000	0,0004 gr. 1,5 cg.	 injection badigeonnage mèche	intervention nasale	convulsions	2 heures	I	**état thymico-lymphatique**	oui	
4	E. A. 1923, n° 18	F	32	cocaïne adrénaline	pâte		application 4 % et pâte de cocaïne	ponction du sinus maxillaire	stertor, écume aux lèvres	20 minutes	III	**pâte de cocaïne**	oui	congestion gén. viscères et poumons, œdème.
5	E. A. 1923, n° 29	H	42	cocaïne adrénaline	mèches		3 applications	sinusite chronique	collapsus, immédiatement coma, jusqu'à la mort	40 heures	IV	**néphrite à l'autopsie**	oui	état lymphatique.
6	E. A. 1923, n° 34	F	17	morphine atropine cocaïne adrénaline	0 gr. 0075 0 gr. 0004 10 % 1/2 cc. 1/1000		 badigeonnage 1/2 cc. injectés de chaque côté	tonsillectomie	envoyée dans la chambre, l'opération terminée ; trouvée en collapsus	10 minutes	—	**adrénaline**	non	
7	Mayer 1928	F	22	cocaïne	4 %		badigeonnage	tonsillectomie	excitation, convulsions	45 minutes	—	**détails insuffisants**	non	
8	Mayer 1928	F	17	morphine sulf. de magnésie cocaïne adrénaline	 5 % pâte	0 g. 01 2 cc. 0 gr. 16	badigeonnage	tonsillectomie		rapide	—	**dét. insuff.**	non	
9	Webster	F	19	morphine cocaïne adrénaline	 10 %	0 g. 016 mèche exprimée		rhinite atrophique	après 30 min., épilepsie jacksonienne (3 accès), arrêt cœur et respiration	qq. minutes	I	**rien d'anormal**	non	
10	Lindt (Verh. d. Vereins südd. Lar., 1906)	E	3	cocaïne	10 %		pulvérisation trachée	bronchoscopie inférieure			—	**hyperdosage ?**		
11 12	Fletcher-Ingalls (Sté dan., O. R. L., 1907)	E		cocaïne			application en surface	extract. bronchosc. de corps étrangers			—	**hyperdosages (?) enfant**		
13	Long (Americ. Lancet 1886)	H	33	cocaïne	2 %		2 applications	larynx	au bout de 3 h. 1/2, perte de connaissance ; anesthésie totale, puis parole et déglutition impossible ; arrêt respiratoire		I	**pas de dose** (anesth. loc. antérieure)	non	
14	Lomy (cité Brouardel)			cocaïne	2 %		badigeonnage	pharynx			—	**pas de dose** (anesth. loc. antérieure)		
15	E. A. 1920, n° 11			cocaïne	20 %			larynx		presq. imméd.	II	**hyperdosage (?)**		
16	E. A. 1920, n° 18			cocaïne			badigeonnage	gorge épiglotte			—	**dét. insuffis.**		
17	E. A. 1921, n° 3	F	23	cocaïne	10 %		mèche exprimée	nasale	malaise, chute en avant, convulsions	4 minutes	I	**rien d'anormal**		
18	E. A. 1921, n° 8	H	28	cocaïne	10 %		pulvérisation	ablation de papillomes du larynx	1 h. après opération malaise ; 15 min. après, convulsions	1 h. 1/4	I	**hyperdosage (?)**	oui	autopsie négative.

LÉGENDE
- E. A. 1920 = 1° Rapport du Comité d'enquête américain (Laryngoscope, 1920)
- E. A. 1921 = 2° Rapport du Comité d'enquête américain (J. of the A. M. A., 1921)
- E. A. 1923 = 3° Rapport du Comité américain d'enquête (J. of the A. M. A., 1923)
- Forme clinique. Voir p. 103.
- Cause probable de l'accident. Voir p. 126.

Nous avons recalculé les mesures anglo-saxonnes :
1 ounce (oz) = 31 gr.
1 grain = 0 gr. 0648
1 drachm = 4 gr. 36
1 minim = 0 cc. 066

Nos	Auteurs	Sexe	Age	Anesthésique employé	Concentration	Quantité	Mode d'administration	Maladie. Intervention	Symptômes ayant précédé la mort	Mort au bout de	Forme clinique	Cause probable de l'accident	Autopsie	Remarques
19	E. A. 1921, n° 11	H	25	épinéphrine cocaïne	1/1000	pâte	badigeonnage	déviation de cloison	convulsions après 10 pas de marche	immédiate	I	pâte de cocaïne		
20	Baratoux(cit.Reclus et Wall)	H		cocaïne			pulvérisation dans gorge		série de syncopes durant 7 à 8 heures	8 heures	V	détails insuffisants		
21	Canuyt (Obs. n° 1)	F	27	cocaïne adrénaline	5 % 1/1000	5 à 6 cc. 5 à 6 gttes	attouchement du larynx	papillomes	pâleur, mydriase, coma, secousses des extrémités, écume aux lèvres	qq. secondes	I	peur	oui	
22	Metianu et Nandris (Obs. n° 6)	F	16	cocaïne	3 %	2 tampons	badigeonnage	tonsillectomie	brusquement calme, pâlit, sueurs ; respir. rare et superficielle, augmentation des symptômes, pouls filiforme,	8 minutes	III	état thymico lymphatique (?)	oui	congest. génér., hypophyse augmentée de volume, thymus 39 gr.
23	E. A. 1923, n° 24	F	35	butyne morphine atropine	5 %		badigeonnage et mèche injection	résection de cloison	convulsions	15 minutes	I	possibilité d'abcès cérébral	non	
24	E. A. 1923, n° 25	H	16	butyne morphine atropine	5 % 0 g. 008		badigeonnage et mèche injection	résection de cloison	convulsions, cyanose	15 à 20 min.	I	rien d'anormal	oui	
25	E. A. 1923, n° 10	F	24	cocaïne	1/10 %		injection	tonsillectomie	convulsions	1/2 heure	I	état thymico-lymphatique	oui	pancréatite hémorragique aigüe, cong. de tous les organes. Examen chimiq. du foie négatif.
26	E. A. 1923, n° 21			cocaïne	2 %	2 cc. ou plus	injection	tonsillectomie	arrêt respiratoire	1 heure	III	cocaïne, anesth. ant. (?)	oui	
27	E. A. 1923, n° 38	F	41	cocaïne adrénaline	1/10/ % 1 gte p. 4 cc.	0 g. 01	injection	tonsillectomie	évanouissement ; respiration lente et difficile	1 h. 1/4	III	cocaïne en injection	non	
28	Cité Freudenthal	E	10	cocaïne adrénaline	10 %		injection	tonsillectomie		qq. minutes	—	forte concentrat., hyperdosage (?)		
29	Sheedy (Medical Record 1911)	H	25	cocaïne adrénaline	diluée	1 cg. 10 gtes	injection	tonsillectomie	immédiatement syncope, grande pâleur, sueurs profuses	rapide	II	« inhibition »	oui	autopsie négative
30	Harris (Intern. Zentralbl. Laryng. 1910)	H	30	cocaïne adrénaline	1/1000	0 g. 005 8 à 10 gtes	injection	tonsillectomie	tout de suite après injection, pâleur, vomissements, cyanose, arrêt cœur et respiration	rapide	II	« mort thymique »	oui	dilatation oreillette et ventricule droits, thymus 18 gr.
31	E. A. 1920, n° 4	F	20	cocaïne adrénaline	0,5 % 1/10000	3 gtes	injection	tonsillectomie		immédiate	II	coc. en injection		
32	E. A. 1920, n° 5	F	20	cocaïne	0,5 %		injection	tonsillectomie		immédiate	II	mort subite au cours maladie organique	oui	végétations d'endocardite.
33	E. A. 1920, n° 6	H	25	cocaïne	0,5 %		injection	tonsillectomie		immédiate	II	coc. en injection, anest. loc. antérieure	oui	thymus agrandi, ganglions.
34	E. A. 1920 n° 7			cocaïne adrénaline	1 % 1/1000	0 g. 1320 parts égales	injection	tonsillectomie	syncope	moins de 3 m.	V	adrénaline		
35	E. A. 1920, n° 14			cocaïne adrénaline	0,2 %	8 gr. 72	injection	gorge		1 heure	—	coc. en injection		
36	E. A. 1920, n° 15			cocaïne		0,0008		pilier antérieur		4 minutes	—	coc. en injection		
37	E. A. 1920, n° 17	F	21	cocaïne adrénaline	2 % 1/1000 } aa	3 seringues	injection	tonsillectomie			—	adrénaline		
38	E. A. 1921, n° 2	F	16	morphine atropine strychnine cocaïne adrénaline	1,2 % 1/10000	0 g. 1320	injection	tonsillectomie	après opération, pâleur, rigidité, puis relâchement	rapide	I	cocaïne en injection	non	
39	E. A. 1921, n° 4	F	50	cocaïne adrénaline	1/3 %	qq. gtes	injection	tonsillectomie	après 15 min., nervosité	20 minutes (subite)	V	cocaïne en inject.		

Nos	Auteurs	Sexe	Age	Anesthésique employé	Concentration	Quantité	Mode d'administration	Maladie. Intervention	Symptômes ayant précédé la mort	Mort au bout de	Forme clinique	Cause probable de l'accident	Autopsie	Remarques
40	E. A. 1921, nº 6	H	35	cocaïne cocaïne adrénaline	10 % 0,2 % 1/1000	pet. quantité 0 g. 330	3 badigeonnages injection	tonsillectomie	au bout de 2 min., syncope, pâleur, convulsions	4 minutes	I	état organique déficient		
41	E. A. 1921, nº 10	F	18	morphine cocaïne épinéphrine	 2 %	0 g. 0108 30 gtes	injection	tonsillectomie	après opération, secousses de figure, yeux révulsés, extrémités contractées, cyanose ; au bout d'une min., coma, puis nouvelle crise ; répétition toutes les 3 à 4 minutes.		I	coc. en injection		épilepsie ?
42	Sheedy (*loc. cit.*)	H	44	cocaïne adrénaline	 diluée	0,01 15 gtes (à peu près 2 fois)	injection	tonsillectomie	3 min. après anesthésie, pâleur cadavérique, pouls imperceptible, arrêt respiration	très rapide	III	détails insuffisants	non	
43	E. A. 1923, nº 30	H	33	procaïne adrénaline	1/2 %	0 g. 16 0 cc. 66	infiltration	tonsillectomie	mal à l'estomac, pas de convulsions	immédiate	II	adrénaline	oui	
44	Mayer 1928	F	20	novocaïne	1/2 %	6 cc.	injection	tonsillectomie	œdème subit, collapsus	rapide	II	rien d'anormal	non	
45	Snapp	H	26	novocaïne adrénaline	0,5 % 6 gtes p. 31 g	8 × 2 cc. 5 = 20 cc.	injection	tonsillectomie	début des symptômes après début de l'opération, nausées, étouffements, vomissements, convulsions, cyanose ext. mydriase, convuls. viol. 30 sec.	immédiate	I	an. loc. antér.	non	examen préopératoire, examen des solutions, eczéma pas de thymus à la radio post mortem.
46	Cité par Blegvad	F	20	novocaïne adrénaline	1 %	10 cc.	injection	tonsillectomie	collapsus	rapide	II	inhibition	oui	mauvais état général
47	E. A. 1920, nº 1.			novocaïne adrénaline	sol. faible		injection	cloison			—	dét. insuff.		
48	E. A. 1920, nº 3			novocaïne			injection	arrière gorge			—	dét. insuff.		
49	E. A. 1920, nº 9			novocaïne adrénaline	0,75 % 1/30000	env. 4 gr.	injection	tonsillectomie	grande appréhension, soif d'air, mouvements convulsifs, arrêt respiration et pouls	rapide	I	rien d'anormal		
50	E. A. 1920, nº 19	F	25	novocaïne adrénaline	0,5 %	6 gr. 60 2 gtes	injection	gorge	après 3 min., convulsions, constriction des mâchoires, mydriase, yeux hagards, stertor, cyanose, puis tremblement ; pouls 120 ; paralysie respiratoire en 10 minutes	10 minutes	I	rien d'anormal		
51	E. A. 1921, nº 17	F	29	procaïne épinéphrine	0,75 %	5 +3 ou 4 cc. 1 gte par cc.	injection	tonsillectomie	vertiges, nausées, impossib. d'avaler, cyanose, collapsus, coma, paralysie respir. puis cardiaque	20 min. ?	III	rien d'anormal		
52	E. A. 1921, nº 18	H	24	procaïne épinéphrine	5/10 %	12 cc. 9 gtes	injection	tonsillectomie	convulsions, mort	3 min. ?	I	rien d'anormal		
53	E. A. 1921, nº 19	H	36	morphine procaïne (sol. sal.)	 2 %	0 g. 01 8 g. 72	injection	tonsillectomie	convulsions, arrêt respiratoire	4 min.	I	rien d'anormal		
54	Mayer 1924	H	39	morphine atropine novocaïne adrénaline	 0,5 % 1/1000	 8 gr. 72 4 gtes p. 31 gr.	injection	tonsillectomie	pendant opération, convulsions, cyanose, mydriase, arrêt respiratoire	qq. minutes	I	rien d'anormal	non	
55	Mendoza (Obs. nº 2)	F	38	morphine novocaïne adrénaline	 0,5 % peu	1 cg. 45 cc. 30 gtes	injection	mastoïdite	tachycardie ; hyper puis hypo tension ; face pâle, lèvres violacées, mydriase brusque, syncope cardiaque et respiratoire	à peu près 5 quarts d'heure	V	adrénaline, peur	oui	
56	Mayoux	F	20	novocaïne novocaïne adrénaline	5 % 2 % 1/1000	 8 cc. 1 cc.	pulvérisation injection	tonsillectomie	après 5 min., syncope, pâleur, secousses membres supérieurs, arrêt respiration, puis cœur	immédiate	II	adrénaline	non	
57	E. A. 1923, nº 26	H	26	butyne			injection	tonsillectomie	peur ; évanouissement, convulsions		—	butyne en inj.	non	

N°	Auteurs	Sexe	Age	Anesthésique employé	Concentration	Quantité	Mode d'administration	Maladie Intervention	Symptômes ayant précédé la mort	Mort au bout de	Forme clinique	Cause probable de l'accident	Autopsie	Remarques
58	Mayer 1928	F	20	butyne	0,5 %	2 cc. au plus	injection	tonsillectomie	convulsions pendant 5 min.	45 minutes	I	butyne en inj.	oui	thymus agrandi.
59	E. A. 1923, n° 33	H	26	apothésine adrénaline	2 %	16 gr.	injection	tonsillectomie	cri ; chute sur le plancher ; spasmes cloniques	25 à 30 m.	I	apothésine en inj.	non	anal. des sol. correcte.
60	Hirsch	H	13	laudanon scopolamine tutocaïne adrénaline	1 h. avant 1 % 0,5 %	4 cg. 4/10 mg. 2 cg. 6 cg. 9 + 2 gtes	injection (locale et région.)	cure radicale de l'oreille	pend. injection profonde, pâleur subite, cyanose des lèvres, arrêt pouls et respiration	immédiate	II	inhibition	oui	état thym. lymph. accusé (th. 65 gr.), congestion foie et rein ; hémorragie surrénalienne.
61	E. A. 1923, n° 7	F	25	cocaïne procaïne			application, puis injection	op. nasale	hystérique ; respiration faiblit	immédiate	II	rien d'anorma	oui	état lymphatique
62	E. A. 1923, n° 9	F	24	cocaïne adrénaline procaïne	20 % 15-20 gtes 1 %		badigeonnage injection	tonsillectomie	convulsions ; cyanose	10 minutes	I	forte concentr. cocaïne, sans dose	oui	état lymphatique, pas de cocaïne dans le foie et les reins.
63	E. A. 1923, n° 12	H	47	cocaïne procaïne	10 % 0,25 %	0 g. 017	application injection	tonsillectomie	cyanose ; convulsions	1/2 heure	I	état organique déficient	oui	myocardite ; sclérose coron. cong. de tous les organes.
64	E. A. 1923, n° 13	H	29	morphine atropine cocaïne procaïne	0,016 0,0004 10 % 0,5 %	13,08	injection 3 badigeonnages injection	tonsillectomie	convulsions	25 minutes	I	rien d'anormal	oui	congestion de tous les organes.
65	E. A. 1923, n° 14	H	22	cocaïne procaïne adrénaline	10 % 0,5 % 0 g. 034	0,07	pulvérisation injection	tonsillectomie	convulsions	3 minutes	I	ét.thym. lymph. ?	non	peur
66	E. A. 1923, n° 16	H	34	morphine cocaïne procaïne	0,008 10 % 0,5 %	0,085	badigeonnage et injection	tonsillectomie	cyanose	qq. minutes	III	ét. thym. lymph. ?	oui	congestion de tous les organes.
67	E. A. 1923, n° 20	H	20	cocaïne procaïne adrénaline	20 % 1 % 8 gtes p. 31 g	0,2 à 0,25 0,155	badigeonnage injection	tonsillectomie	après résection amygdale droite, constriction des mâchoires, pâleur, secousses membres inférieurs, spasmes cloniques	5 minutes	I	rien d'anormal		épilepsie ?
68	E. A. 1923, n° 22	F	20	cocaïne procaïne adrénaline	10 % 1 %	0,13	badigeonnage injection	tonsillectomie	arrêt respiratoire	6 minutes	III	thymus persistant	oui	
69	E. A. 1923, n° 35	F	26	morphine atropine cocaïne procaïne	0,016 0,0004 20 % 0,5 %	5 cc.	 badigeonnage et injection	tonsillectomie	évanouissement ; convulsions, cyanose	4 heures	I	forte concentration cocaïne sans dose	non	
70	E. A. 1923, n° 37	H	31	cocaïne procaïne	10 % 0,5 %		badigeonnage injection	tonsillectomie	arrêt cardiaque et respiratoire, convulsions	4 minutes	I	détails insuffisants	oui	pas d'état thym. lymph. à l'autopsie.
71	E. A. 1923, n° 40	H	22	cocaïne adrénaline procaïne	10 % 0,5 %	8 cc.	badigeonnage injection	tonsillectomie	quelques convulsions	après 20 min.	I	rien d'anormal	non	
72	Mayer 1928	F	35	cocaïne novocaïne	10 % 1/8 %	21 gr. 80	badigeonnage injection	tonsillectomie		immédiate	II	« mort subite »	oui	
73	Mayer 1928	F	17	morphine atropine cocaïne adrénaline novocaïne	 10 % 1/1000 0,5 %	0 g. 0162 0 g. 0004 4-5 gtes 2 cc.	 badigeonnage injection	tonsillectomie	cyanose subite et collapsus		—	thymus persistant	oui	pas de cocaïne dans le foie.
74	Webster	H	39	cocaïne novocaïne adrénaline	10 % 0,5 %	26 gr. 6 gtes	badigeonnage injection	tonsillectomie	accès jacksonien ; arrêt cœur et respiration, cyanose	5 minutes	I	mauv. état général	oui	dilat. aigüe du cœur ; sténose mitrale.

Nos	Auteurs	Sexe	Age	Anesthésique employé	Concentration	Quantité	Mode d'administration	Maladie. Intervention	Symptômes ayant précédé la mort	Mort au bout de	Forme clinique	Cause probable de l'accident	Autopsie	Remarques
75	E. A. 1920, n° 16	F	30	cocaïne novocaïne adrénaline	10 % 0,5 %	8 gr. 72 4 gtes	badigeonnage injection	tonsillectomie	suffoquement	après 1re amygdale	III	rien d'anormal		
76	E. A. 1920, n° 21	H	23	morphine cocaïne novocaïne	10 % 0,5 %	0,011 0,1	badigeonnage injection	tonsillectomie	pendant injection, attaque épileptique ; plusieurs crises de convulsions ; pâleur après le 1er badigeonnage	4 à 5 min.	I	inj. veineuse	non	sol. utilisée auparavant.
77	E. A. 1921, n° 12	F	16	cocaïne-adrénaline procaïne	0,5 %	pâte 10 cc.	application injection	tonsillectomie	2 min. après injection, convulsions, raideur des muscles, yeux révulsés, cyanose, soif d'air	1 h. 10	I	pâte de cocaïne		sol. préparée 4 jours avant.
78	E. A. 1921, n° 13	F	26	cocaïne épinéphrine procaïne	20 % 1 %	10/15 gtes p. once 26 gr. 16	badigeonnage injection	tonsillectomie	15 sec. après injection, convulsions, cyanose	1 heure	I	forte concentration s. dose	oui	état lymphatique, thymus : 50 gr.
79	E. A. 1921, n° 14	F	25	cocaïne procaïne	10 % 1 %		badigeonnage injection	tonsillectomie	convulsions	10 minutes	I	rien d'anormal		
80	E. A. 1921, n° 15	F	15	cocaïne procaïne	10 % 0,5 %	8 gr. 72	application injection	tonsillectomie	après opération, tête tombante, cyanose, convulsions	qq. minutes	I	rien d'anormal		
81	E. A. 1921, n° 16	H	22	morphine atropine cocaïne procaïne épinéphrine	 10 % 0,5 % 1/1000	0,0162 0,00130 17 g. 44 4 gtes	injection 2 badigeonnages injection	tonsillectomie	nausées, vomissements ; convulsions après 2 min. ; coma	20 min.	I	rien d'anormal		sol. utilisée antérieurement.
82	Mayer 1924	F	17	cocaïne novocaïne	10 % 1 %	2 cc.	2 badigeonnages injection	tonsillectomie	cyanose subite, perte de connaissance	déclarée ap. 4 h.	II	inhibition	oui	œdème et cong. poum. et cerv. ; pas d'adrénaline.
83	Eves	H	18	morphine scopolamine cocaïne procaïne adrénaline	 10 % 1 % 1/1000	1 cg. 3/10 millig. 10 cc. 4 gtes	 badigeonnage qq. sec.	tonsillectomie	après 1 min., pâleur, mouvements convulsifs tête et membres ; frissons, cyanose, morsure langue, écume aux lèvres, pouls imperceptible	30 minutes	I	rien d'anormal	oui	état thymico lymphatique.
84	E. A. 1923, n° 23	F	38	butyne cocaïne morphine	1/4 % 4 %	8 gr. 72 0,0081	injection application injection	tonsillectomie	évanouissement ; convulsions	15 minutes	I	butyne en inj.		
85	E. A. 1921, n° 20	F		morphine cocaïne apothésine	 4 % 1/4 %	0,0081 8 gr. 72	 2 badigeonnages injection	tonsillectomie	évanouissement ; arrêt du cœur		V	apothésine en injection		grandes quantités de préparations au coaltar durant 5 ans par la bouche.
86	E. A. 1921, n° 22	F	19	cocaïne alypine	10 %	8 gr. 72	injection	tonsillectomie	immédiatement, convulsions épileptiformes	1/2 heure	I	alypine en injection		
87	X... (Obs. n° 3)	H		scurocaïne butelline adrénaline	1 % 10 % 0,004	20 à 22 cc. 5 cc. (mèche)	injection	sinusite ethmoïdo-fronto-maxillaire	après 30 min., se dresse, se débat convulsivement ; quelques secousses cloniques, cris inarticulés	qq. minutes	I	peur	non	mèche enlevée au moment de l'accident.
	Chirurgie générale													
88	E. A. 1923, n° 6	H	55	cocaïne	0,5 %			hémorroïdes			—	détails insuffisants		
89	E. A. 1923, n° 31	H	3	procaïne	1/200		infiltration	brûlures	convulsions, cyanose	immédiate	I	dét. insuff.	non	
90	E. A. 1923, n° 36	F		apothésine	0,5 %	0,85	injection	goitre	convulsions, cyanose, évanouissement	30 minutes	I	apothésine en inj.	non	goitre peu toxique.
91	E. A. 1923, n° 41	F	16	apothésine adrénaline	1 %	0,39	injection infiltration	entérostomie pour iléus	somnolence, convulsions éclamptiques	5 à 10 min.	I	apothésine en inj.	non	
92	Mayer 1928	F	9	cocaïne	1 %	4 cc.	injection	blessure de l'aisselle	convulsions, arrêt respir.	qq. minutes	I	thymus pers. coc. en inj.	oui	

Nos	Auteurs	Sexe	Age	Anesthésique employé	Concentration	Quantité	Mode d'administration	Maladie. Intervention	Symptômes ayant précédé la mort	Mort au bout de	Forme clinique	Cause probable de l'accident	Autopsie	Remarques
93	Mayer 1928	H	42	morphine novocaïne adrénaline	 0,5 %	0,0108 12 cc.	injection	hémorroïdes	convulsions		—	détails insuffisants	non	
94	Mayer 1928	H	45	novocaïne	1 %	40 cc.	injection	ablation tumeur parotidienne		subite	II	peur, thymus	oui	cerveau : novocaïne et cocaïne négatives.
95	Brutt	F	35	digitale scopolamine morphine novocaïne	 0,0005 0,01 0,5 %	 0,7	 Injection (mixte, paravertébrale)	goitre	après 5 min., pouls 0, respiration 0, pâleur, puis cyanose, mydriase	rapide	II	paravertrébrale	oui	rien à l'autopsie.
96	Shoemaker (Ned. Tijds. f. Geneesk. 1919)	H	42	novocaïne adrénaline	0,5 %	75 cc.	injection	herniotomie	collapsus, cyanose, arrêt de la respiration, mort	rapide	II	mort thymique ?	oui	
97	Ritter (Med. Klin. 28. VII. 12)	F	16	adaline morphine alypine	 2 %	1 g. 50 1 cc. 5 1 g. (50 cc.)	injection	goitre	après 10 min., syncope, convulsions, cyanose, pouls petit, myosis, anesthésie cornéene, puis mydriase	30 minutes	I	hyperdosage		
98	Hering, cit. Hirsch			novocaïne adrénaline			injection paravertébrale	goitre	collapsus	1/2 heure	V	paravertébrale		
99	Cit. Brouardel	F		cocaïne	4 %		badigeonnage	naevus de la face	excitation, malaise, tombe morte	rapide	II	rien d'anormal ?	non	
100	Zambranchi (Gaz. degli Ospitale 1888)	F		cocaïne		0 g. 225	injection sous-cutanée	thorax	convulsions		—	hyperdosage		
101	Enderlen, cit. Seifert	F		cocaïne adrénaline	faible	 6 à 8 gtes	 injection		paralysie respiratoire		III	mort subite, mauvais état général		
102	Kolomnine, cit. Brouardel	F	23	cocaïne	5 %	1 g. 04 à 1 g. 50	lavement	ulc. tub. du rectum	accélération du pouls ; après 3/4 d'h., cyanose		—	hyperdosage		
103	Symes-Thompson	F	28	novocaïne adrénaline	1/3 % 1/1000	65 cc. 2 cc.	injection	goitre	vomissements, cyanose, mydriase, dyspnée ; arrêt de la respir., puis pouls		—	adrénaline	non	
104	Vinogradoff (Lancet 1889, p. 656)	F		cocaïne		1 gr. 32	inst. rectales répétées	ulcér. du rectum	après 15 min., excitation, convulsions, opisthotonos, cyanose		—	hyperdosage, néphrite ancienne	oui	sang fluide et noir, glomérulonéphrite anc., congest. cerveau et poumons. Suicide du chirurgien.
105	Harttung (Zentralbl. f. Ch. 1922, n° 6)	F	18	morphine novocaïne adrénaline	 0,5 et 1 %	1 cg. 50 cc. + 50 cc. 0,0075	 inj. sous-faciale et sous-cutanée	goitre	5 min. après début opération, collapsus, cyanose, myosis, taches bleues sur le corps, puis tempér. 39°	2 jours	IV	adrénaline	non	
106	Mattison (Dublin J. of med. sciences 1895, p. 117)	H	26	cocaïne	4 %	0 g. 265	inj. sous-cutanée	fistule rectale	en 3 min., perte de connaissance, convulsions	1 minute	I	hyperdosage	non	
107 à 109	Zweifel, cit. Wiedhopf			novocaïne			anesth. sacrée haute				—	an. sacrée		
110	Fischer cit. Wiedhopf			novocaïne			an. sacrée haute				—	an. sacrée		
111	Schuster cit. Wiedhopf.			novocaïne			an. sacrée haute				—	an. sacrée		
112	Denk			novocaïne			splanchnique				—	an. splanchnique		
113	X... (Obs. n° 5)	F	60	syncaïne	1/200	env. 60 cc.	injection intra et hypodermique	cancer du sein (d. 20 min.)	après opération, pouls absent, refroidis., des extrémités, collapsus progressif	env. 1 h.	V	mort subite, personne âgée		
114	Liebich (Zentralbl. f. Gynäkol., 1917)	F	36	« dämmerschlaf » novocaïne (sol. + bicarbon.)	 1 1/2 %	 0,9	 sacrée	tub. péritonéale avec ascite	arrêt respiratoire	qq. secondes	III	mort subite, mauvais état général	non	
115	Kappis	F		novocaïne adrénaline			injections superficielle et profonde	goitre	après injection, pâleur, arrêt pouls et respiration		V	« mort subite »		
116	E. A. 1923, n° 39	F	36	cocaïne	0,5 %	0 g. 10	infiltration	greffe cutanée	fortes convulsions	moins de 5 m.	I	coc. en injection	non	utilisée par erreur.

Nos	Auteurs	Sexe	Age	Anesthésique employé	Concentration	Quantité	Mode d'administration	Maladie. Intervention	Symptômes ayant précédé la mort	Mort au bout de	Forme clinique	Cause probable de l'accident	Autopsie	Remarques
	Urologie.													
117	E. A. 1923, n° 1	H	50	alypine	4 %	8 à 12 gr.	inj. dans l'urèthre	stricture	convulsions ; cyanose marquée	5 à 7 minutes	I	mauv. état gén., hyperdos. alypine ?	oui	abcès multiples foie et rate.
118	E. A. 1923, n° 2	H	28	cocaïne	2 %		inj. dans l'urèthre	cystoscopie	convulsions	1 minute	I	plaie urèthre	non	
119	E. A. 1923, n° 3	H		cocaïne	2 %	8 gr. 72	inj. dans l'urèthre	stricture	coma	qq. heures	IV	plaie urèthre	non	
120	E. A. 1923, n° 4	H	23	cocaïne				stricture	shock ; perte de connaissance	rapide	II	« mort thymique »	oui	hypérémie gén. des viscères
121	E. A. 1923, n° 5	H	62	cocaïne	4 %	10 cc.	inj. dans l'urèthre	cystoscopie	toux violente ; perte de connaissance	immédiate	II	état organique déficient, mort subite	non	bronchectasie et néphrite interstitielle.
122	Simon, cit. Seifert	H		cocaïne	1 %		instil. uréthrale		convulsions	rapide	I	détails insuffffisants		
123	Flandrin-Grasset (Bull. de la Soc. franc. d'urologie 1924, p. 177)	H		cocaïne	2 %	5 cc.	instil. uréthrale	urologie	convulsions, cyanose, mydriase, pouls petit et filant	10 minutes	I	plaie urèthre	oui	sang fluide ; emphysème pulmonaire aigu ; congestion des organes.
124	Czerny (Bruns'Beitr. vol.39)	H		cocaïne	1 %	0 g. 07	instil. uréthrale				I	dét. insuff.		
125	Tivy (Brit. Med. j. 6.X. 1906)	H	56	cocaïne	10 %	2 gr.	instil. uréthrale	stricture	convulsions, morsure de la langue, arrêt respiration et pouls	3 minutes	I	hyperdosage, plaie	oui	hémorragie, fausse route ant., autopsie négative.
126	Simnes (Med. News 1888)	H	29	cocaïne		0 g. 8	instil. uréthrale		mydriase, secousses de figure, convulsions, cyanose	20 minutes	I	hyperdosage, plaie	oui	congestion des organes.
127	Reclus (Sem. Méd. 1894)	H	72	cocaïne	5 %	1 gr.	instil. uréthrale		tremblements, vomissements, pâleur, nausées		—	hyperdosage, mauv. état général		artériosclérose, vice du cœur.
128	Pfister (Berl. Klin. Woch. 1896)	H		cocaïne	20 %	env. 0 g. 20	instil. uréthrale			immédiate	II	forte concentration		
129	Hesse (Würzburg. Abhandl. vol. X)	H		cocaïne	1 %	7 cc.	instil. uréthrale				—	rien d'anormal		
130	Albarran (cit. Brouardel)			cocaïne		0 g. 60	instil. vésicale				—	hyperdosage		
131	Haynes (Med. News 1894)	H	2 ½	cocaïne			instil. uréthrale	sondage	convulsions, tremblements	3 jours	I	dét. insuff.		
132	Haynes (Presse Méd. 1894, n° 12)	H		cocaïne	5 %	20 cc.	instil. uréthrale	sondage prostatique	pâleur, tremblements, défaillance		—	hyperdosage, vieillard		
133	E. A. 1921, n° 9	H	36	cocaïne	4 %	8 cc.	instil. vésicale	cystoscopie	pendant opération, douleur, puis convulsions épileptiformes, cyanose		—	rien d'anormal		
134	Mattison *(loc. cit.)*	H		cocaïne	4 %	4 g. 32	instil. uréthrale	stricture	presque tout de suite, excitation, convulsions très violentes	4 minutes	I	rien d'anormal	oui	congestion des organes.
135	Lumbard (cit. Mattison)	H	25	cocaïne	4 %	0 g. 132	instil. uréthrale	stricture traumatique	tout de suite, convulsions	rapide	I	rien d'anormal	oui	congestion des organes.
136	Proskauer	H		alypine	2 %	20 cc.	instil. uréthrale	stricture	tout de suite, convulsions, perte de connaissance, arrêt respir. et cœur	rapide	I	plaie, tuberculose surrén.	oui	congestion des organes.
137	Marion			cocaïne	4 %		instil. vésicale	explor. rénale p. tubercul. grave	après 2 h., malaise	plus. heures	III	plaie, état organ. déficient	non	forte distension vésicale.
138	Schwarz (Münch. med. Woch 1924, n° 3)	H	20	tutocaïne	2 %	8 cc.	instil. uréthrale	chromocystoscopie	après 10 min., convulsions, mydriase, morsure de la langue, plusieurs accès, cyanose, arrêt du cœur	40 minutes	I	état thymico-lymphatique	oui	petit cœur, congestion des organes.
139	E. A. 1923, n° 8	H	35	cocaïne	10 %		instil. uréthrale	stricture			—	forte concentration, hyperdosage ?	oui	pas de cocaïne dans le foie.

Nos	Auteurs	Sexe	Age	Anesthésique employé	Concentration	Quantité	Mode d'administration	Maladie. Intervention	Symptômes ayant précédé la mort	Mort au bout de	Forme clinique	Cause probable de l'accident	Autopsie	Remarques
140	Brouardel	H		cocaïne	5 %	30 à 40 cc.	instillation	hydrocèle	après 15 min., douleurs dans la région, asphyxie, convulsions, sans perte de connaissance.	50 minutes	I	hyperdosage	oui	poche vidée après 2 à 3 m., acide benzoïque, autopsie négative.
141	Kappis	H	66	novocaïne	1,5 %	40 cc.	an. sacrée haute	hypertrophie de la prostate		immédiate	II	« mort subite » mauv. état général		anesthésie danger. (auteur)
142	Mayer 1928	H	51	adrénaline novocaïne			an. sacrée, parasacrée	prostatectomie	convulsions		—	an. sacrée, an. antérieure	oui	myocardite chronique.
	Stomatologie													
143	E. A. 1923, n° 28	H	55				injection	extraction dentaire	arrêt respiratoire	immédiate	II	« mort subite »	non	
144	Haynes *(loc. cit.)*			cocaïne		0,25	injection	affection dentaire	convulsions		—	hyperdosage		
145	Bouchard (cit. Brouardel)	F	29	cocaïne	1 %	0,06	injection	interv. dentaire	quelques minutes après opération, trouvée en syncope	1/2 heure	—	peur		le sujet portait un cilice et une corde.
146	Bour	H		cocaïne			injection	gencives		qq. minutes	—	détails insuffisants		
147	Kolisko (cit. Proskauer)			cocaïne				extraction dentaire		subite	II	mort subite, tum. de la surrénale	oui	
148	Helly (cit. Proskauer)			novocaïne				extraction dentaire		subite	II	mort subite, tumeur de la surrénale	oui	
149	X... (Obs. n° 4)	H	68	scurocaïne	2 %	un peu pl. de 1 cc.	injection	extraction dentaire	syncope	qq. minutes	V	mort subite, vieillard		
150	Dorémus (cit. Dufournier)	F	39	cocaïne	4 %		injection	névralgie dentaire	coma, stertor., pouls 35, mydriase gauche, spasme bras gauche, hémiplégie droite, nausées, vomissements		—	an. habituelle, inj. de cocaïne concentrée	non	
	Ophtalmologie													
151	Lewin (cit. Brouardel)			cocaïne		0,25	instil. oculaire			5 heures	—	rien d'anormal		

TROISIÈME PARTIE

Etude clinique des accidents mortels.

Nous étudierons successivement :

la Symptomatologie,
les Formes cliniques,
le Diagnostic,
l'Anatomie pathologique.

SYMPTOMATOLOGIE

On connaît et on trouve couramment décrite une symptomatologie classique de la mort par anesthésie locale ; cependant, on ne la retrouve pas décrite dans tous les cas observés.

Le comité Américain (1923) insiste sur la similitude remarquable entre les constatations cliniques et l'expérimentation sur l'animal. Il est certain que sur beaucoup de points l'analogie est frappante.

Nous allons étudier la symptomatologie de l'accident mortel en nous basant sur les relations cliniques, que nous confronterons avec les résultats de l'expérimentation sur l'animal.

Les prodromes.

On ne peut guère se rendre compte, d'après les observations publiées, si les accidents graves suivis de mort, sont précédés de symptômes légers. Dans quelques rares cas, de

petits symptômes se sont montrés quelque temps avant les symptômes graves, par exemple le cas 77 (E.A.1920, n° 21), où on a remarqué de la pâleur du visage dès le premier badigeonnage.

Plus fréquemment, il semble exister une violente action cardiaque en rapport avec l'hypertension (Czermack), précédant la syncope, comme elle est décrite d'une façon très nette dans notre observation n° 2. Enfin, on a noté de temps en temps de la nervosité et de l'excitation psychique. D'une façon générale, il semble que les prodromes peuvent ou peuvent ne pas exister.

Début des symptômes.

Dans la majorité des cas les symptômes débutent très rapidement après la fin, quelquefois même pendant l'anesthésie locale. Le Comité Américain (1923) considère ce fait comme tellement caractéristique qu'il se demande si les cas où les symptômes ont commencé plus de quelques minutes après l'anesthésie, peuvent lui être attribués. Il faut objecter à cette façon de voir que, dans plusieurs cas cliniques, un ensemble de symptômes très caractéristiques s'est déclenché plus ou moins longtemps après l'anesthésie, et surtout que nous avons vu des lapins succcomber à des injections de cocaïne, dans des cas où le début avait été tardif (Exemple le lapin n° 6 du tableau p. 34). Dans les 39 cas cliniques où ils sont nettement indiqués, les délais ont été les suivants :

Immédiatement après l'anesthésie.....		17 cas
0 à 5 minutes	—	11 —
5 à 15 —	—	5 —
15 à 30 —	—	2 —
30 à 60 —	—	1 —
Plus d'une heure	--	2 — (1)

1. Dans 4 cas, on indique que les symptômes sont apparus après la fin de l'opération.

Les cas de début tardif des symptômes sont décrits par tous les classiques, d'où la règle, donnée par Reclus, de garder les malades pendant au moins 1 heure après l'opération. Chez l'animal, ils sont d'une observation exceptionnelle. Hara, seul, signale le cas d'un lapin chez lequel après injection de novocaïne dans le péritoine, une légère intoxication s'est déclarée 1 heure après l'injection.

Moment de la mort.

Dans 113 cas où le moment de la mort est rapporté, nous notons :

Mort immédiate dans.....	16 cas
— en moins de 5 minutes dans.....	17 —
— en 5 à 15 —	11 —
— en 15 à 60 —	28 —
— après plus d'une heure dans.....	13 —
— rapide (sans autres précisions) dans.	15 —
— en quelques minutes dans.....	9 —
— après plus de 24 heures dans.....	4 —

Il est classique de dire que la mort survient en général rapidement. Cloetta pense que le sort du malade est jugé très vite, et admet que plus les symptômes durent, plus le pronostic s'améliore. Il y a lieu de distinguer dans les morts tardives 2 catégories de cas :

1° Ceux où les symptômes débutent assez rapidement, mais n'aboutissent à la mort que longtemps après. Dans les 17 cas où la mort n'est survenue qu'après 1 heure, nous avons noté ce fait 10 fois : 6 fois les symptômes ont débuté par un simple collapsus, 4 fois par des convulsions (1). Il ne semble pas qu'on puisse dans ce cas trouver de raisons valables d'innocenter l'anesthésie. Lewin admet également que la mort peut être tardive.

1. Chez la souris, la mort tardive après intoxication à la cocaïne est fréquente.

2° Ceux où les symptômes n'éclatent que longtemps après l'anesthésie, et l'opération terminée. Ces cas doivent être soumis à un examen critique pour éliminer d'autres complications post-opératoires, la septicémie suraiguë en particulier. Notons que ce début tardif, avec mort quelques heures après, s'est produit très nettement dans les 3 cas suivants : n°° 137 Marion (instillation vésicale chez un tuberculeux), 13 Long (application dans le larynx) 18 E. A. 1921, n° 8, (pulvérisation dans le larynx).

Symptômes du côté du système nerveux.

Nous distinguerons :

1° Des troubles de la conscience ;

2° Des troubles sensitifs ;

3° Des troubles moteurs.

1° *Les troubles de la conscience.* — Quelques observations signalent de l'agitation ; la conscience paraît conservée dans beaucoup de cas jusqu'à une phase avancée de l'intoxication. Exemple le cas 139 (Brouardel), où la conscience a été parfaitement conservée pendant la période de convulsions. Plus fréquemment, la perte de connaissance se produit à un stade plus précoce. En général, dans les cas suivis de mort, cette perte de connaissance sera définitive (E. A. 1921) : dans certains cas à évolution un peu prolongée, on trouvera les malades dans un genre de coma (signalé dans 5 de nos cas) (1).

2° *Les troubles sensitifs.* — Certains malades accusent des céphalées plus ou moins violentes (p. ex. cas 2). Il faut faire mention spéciale d'un syndrome assez particulier, décrit sous le nom d' « anesthésie totale », état pendant lequel la sensibilité serait abolie sur tout le corps, avec conservation apparente, de la conscience. Cet état est signalé dans notre cas 13 (Long). On admet généralement qu'il est d'origine centrale.

1. Nivard, étudiant récemment les accidents généraux non mortels de l'anesthésie distingue l'évanouissement, le collapsus, la syncope.

3° *Les troubles moteurs.* — Ils dominent la scène dans la majorité des cas. Comme chez l'animal, on constate un mélange d'excitation et de paralysie.

Les convulsions sont le symptôme le plus fréquent et le plus caractéristique de la mort par anesthésie locale. Dans 68 de nos cas elles sont formellement signalées, dans 6 cas seulement on indique formellement leur absence (1). De ces 6 cas, il y en a 4 (31, 43, 60, 73) où la mort est survenue par syncope brusque, un (cas 5) où un collapsus survenu brusquement a été suivi d'un coma prolongé.

Ces convulsions sont généralisées dans la majorité des cas, elles sont quelquefois du type jacksonien (9, 74, 149). Elles s'accompagnent presque toujours de spasmes toniques et d'exagération des réflexes (Falk) quelquefois il y a un opisthotonos prononcé (cas 104, Vinogradoff). Le comité américain (1923), considère la présence des convulsions avec le début précoce comme la caractéristique la plus sûre qui permette d'attribuer un accident mortel à l'anesthésie.

Dans un cas (150 Doremus) une hémiplégie droite avec aphasie est signalée ; d'autres cas d'hémiplégie passagère sont cités dans la littérature (E. A. 1921, cas de Vibert, cité dans la thèse de Bour, Browning, cité Falk). Ces cas relèvent d'une lésion assez caractérisée, faisant supposer un fait surajouté (hémorragie cérébrale, embolie ou simplement spasme), ce qui ne veut pas dire que l'anesthésie n'y ait pas joué un rôle (2).

Symptômes respiratoires.

De même que chez les animaux, le symptôme le plus connu est l'accélération des mouvements respiratoires dans les premières phases de l'intoxication. Certains malades ac-

1. Nous avons vu, que chez le lapin on peut également observer des intoxications mortelles par la cocaïne sans convulsions.

2. Nous ne parlerons pas ici, parce que cela sortirait du cadre de ce travail, des paralysies périphériques à la suite de lésion d'un nerf (Paralysie faciale par anesthésie locale de la mastoïde, paralysies périphériques diverses après anesthésie paravertébrale du plexus brachial, etc.).

cusent une dyspnée accentuée, véritable « soif d'air » ; plus tard, la respiration a une tendance à se ralentir et à devenir irrégulière. Quelquefois, on a observé le rythme de Cheyne-Stokes (Falk). L'arrêt respiratoire constitue le mécanisme habituel de la mort.

Symptômes circulatoires.

L'état de la circulation (pouls, pression artérielle) a été soigneusement étudié au cours de l'anesthésie locale chez l'homme (Czermak, Andrejew, Tolstikow, Placeo). Tous ces auteurs ont observé une hypertension plus ou moins marquée consécutive à l'anesthésie, qu'ils attribuent, soit à l'adrénaline (Czermak), soit à des causes psychiques (Andrejew, Tolstikow).

Des accidents cardiaques et circulatoires non mortels, sont observés en assez grand nombre (V. p. ex. Blegvad et d'autres).

Dans les intoxications graves, une première phase plus ou moins accusée de stimulation circulatoire est suivie de fléchissement très net de la circulation. Le pouls devient irrégulier, faible, souvent impalpable. On signale parfois de la bradycardie. La syncope cardiaque peut être exceptionnellement la cause de la mort.

La cyanose paraît fréquente (signalée dans 30 cas). D'autres observations indiquent de la pâleur, parfois extrêmement accusée, cireuse (16 cas).

Symptômes oculaires.

La mydriase est le symptôme le plus fréquemment signalé, mais elle peut manquer. Les réflexes pupillaire et cornéen sont très longtemps conservés. Les troubles de la vue sont généralement en rapport avec l'état syncopal (1).

1. Un confrère nous a cependant signalé un cas de cécité passagère, sans autres symptômes d'intoxication, qui est survenue au cours

Autres symptômes.

On a encore signalé : de la sècheresse de la bouche, des nausées, des vomissements, de la transpiration profuse, de l'hyperthermie.

FORMES CLINIQUES

En tenant compte de ce que nous venons de dire sur la symptomatologie, et après avoir dépouillé soigneusement les observations, nous pouvons distinguer plusieurs formes cliniques de la mort par anesthésie locale, au point de vue du caractère et de l'évolution des symptômes.

I) La forme convulsive.

C'est la forme classique, décrite depuis qu'on connaît les premiers accidents par la cocaïne. Elle a été observée avec toutes les caractésistiques qu'elle a chez l'homme, par Prada chez le singe (1). Notre observation n° 1, p. 87, est un exemple typique de cette forme. Voici comment elle se présente habituellement :

Il y a quelquefois des prodromes plus ou moins vagues. L'accident lui-même débute le plus souvent très brusquement, soit au cours de l'anesthésie même, soit bientôt après, quelquefois pendant l'opération. L'observateur est souvent frappé par la pâleur cireuse, cadavérique du patient (les lèvres pouvant garder une teinte bleuâtre, « pâleur cyanotique »), la mydriase est parfois accentuée. En général le sujet perd à ce moment connaissance, ou accuse au moin un malaise très prononcé. Il pousse quelquefois un cri inar

d'une anesthésie de la cloison par la novocaïne-adrénaline. Un cas analogue est rapporté par Kredel.

1. Elle correspond également dans ses grandes lignes à ce qu'on voit chez le lapin, le chien, la souris avec des doses mortelles de cocaïne ou de novocaïne.

ticulé. Puis surviennent des spasmes toniques et cloniques, qui créent un aspect de crise épileptique, pouvant même s'accompagner, comme dans notre observation, d'écume aux lèvres. La perte des urines ou des matières n'est cependant pas signalée .La crise convulsive peut rester unique, et être suivie de la mort. Plus souvent, elle laisse le malade en syncope, avec un pouls petit, irrégulier, une respiration accélérée ou également irrégulière. Bientôt les convulsions reprennent, quelquefois déclenchées par une excitation quelconque, en crises plus ou moins violentes. La mort est constatée, soit très rapidement après des crises subintrantes, soit après un coma plus ou moins long qui fait suite aux convulsions, et qui peut durer plusieurs heures. Ce coma peut encore être entrecoupé de convulsions.

Sur 110 observations suffisamment précises au point de vue de la symptomatologie, nous avons noté cette forme 61 fois (1).

II) La forme foudroyante suraiguë sans symptômes accessoires.

Dans d'autres cas les choses se passent très différemment. A un certain moment, souvent sans que rien n'ait pu faire prévoir quelque chose d'anormal, le sujet jette un cri, et meurt, ou bien s'affaisse comme une masse inerte (voir le lapin n° 1, p. 24). Le cœur et la respiration sont arrêtés ; on ne note pas de convulsions ni aucun autre symptôme accessoire.

Nous avons retrouvé cette forme 24 fois.

III) Forme caractérisée par la paralysie respiratoire rapide.

Dans cette forme, les symptômes respiratoires sont seuls, ou à peu près, à se manifester. Le malade se plaint de soif

1. Il est intéressant de noter que dans les cas où de la cocaïne concentrée a été injectée par erreur (v. p. 79), l'histoire clinique, là où elle est indiquée, répond à cette première forme.

d'air, il respire difficilement. La conscience peut rester intacte pendant très longtemps. Au fur et à mesure que la respiration paraît plus mauvaise, le malade devient cyanotique, et meurt, dans l'espace de quelques minutes à 1 heure, par arrêt de la respiration. Cette forme s'est présentée 12 fois.

IV) La forme comateuse.

Elle est caractérisée par un coma prolongé, durant de quelques heures à 2 jours, et par l'absence de convulsions. Le début s'est fait dans 3 cas sur 5 par du « collapsus », dans les 2 autres par des malaises vagues.

V) La forme syncopale tardive.

Dans ces cas, plus ou moins longtemps après la fin de l'anesthésie, en général pendant l'opération, la mort survient après des symptômes cardiaques ou respiratoires vagues par syncope brusque (1). Nous l'avons trouvée 8 fois.

Nous avons établi ces formes cliniques après la lecture et l'étude des diverses observations publiées. Il n'est pas absolument certain que les auteurs aient toujours noté avec une exactitude parfaite les diverses phases du drame mortel. M. Canuyt a l'impression que dans la grande majorité des cas, l'accident mortel causé par l'anesthésie locale et régionale se déroule suivant le tableau qu'il a brossé à la Société Française d'oto-rhino-laryngologie en octobre 1928 et qui répond à la forme convulsive.

Il nous a paru nécessaire d'étudier les autres formes, parce que nous pensons qu'elles posent des problèmes étiologiques et thérapeutiques particuliers.

1. La mort peut être consécutive à une série de syncopes se suivant de près pendant des heures, comme dans le cas de Baratoux (cas 20).

DIAGNOSTIC

Il y a peu de choses à dire sur le diagnostic. Il est impossible de savoir, lorsque débutent des symptômes d'intolérance à l'anesthésie locale, si on se trouve en présence d'un accident léger passager, ou au contraire d'un accident sérieux (1). En présence d'un état syncopal, le diagnostic de simple évanouissement ne doit pas être porté à la légère.

A partir du moment où il y a des convulsions, le diagnostic devra se faire avec une crise hystérique ou épileptique. La première sera en général reconnaissable à son aspect particulier. La crise épileptique sera très difficile à reconnaître, mais il sera toujours inopportun de s'arrêter à ce diagnostic chez un malade qui aura subi une anesthésie locale. Il faudra, en présence d'un pareil événement, agir comme si c'était sûrement une intoxication.

D'après les symptômes que nous avons indiqués, il sera possible de faire le diagnostic de la forme clinique. Ce diagnostic sera très utile pour décider de la conduite à tenir (v. p. 162).

En résumé, tout symptôme anormal devra faire penser à une intoxication ; et il faudra toujours agir en conséquence, quitte à s'être trompé, si l'évolution ultérieure devait, dans des cas tout à fait exceptionnels, montrer qu'il s'était agi d'autre chose.

CONSTATATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

L'autopsie n'a été pratiquée que dans 50 de nos cas. Dans 10 cas, elle a été complètement négative. Dans les autres cas, on note deux variétés de constatations :

1. C'est pour cette raison qu'il faut toujours être sur ses gardes et au moins s'arrêter jusqu'à ce que l'alerte soit passée.

Constatations en rapport avec l'intoxication. — Il semble que seule la congestion des organes se rencontre d'une façon constante, à un degré plus ou moins prononcé (Rapport américain, 1923). Nous la trouvons indiquée 19 fois. Elle est le plus souvent signalée pour le foie, la rate, le poumon, plus rarement pour le cerveau et les autres organes.

L'examen toxicologique des viscères n'a été fait qu'exceptionnellement. A 5 reprises, il a été négatif, en particulier dans le foie. Le Comité américain (1923) insiste sur le fait que le résultat négatif de l'examen toxicologique n'exclut pas l'hypothèse d'une intoxication.

Comme *autres constatations*, nous notons : dans 3 cas de la dilatation aiguë du cœur, dans 1 cas de l'œdème pulmonaire, dans 3 cas des lésions surrénaliennes (tuberculose ou tumeur). Enfin, dans 23 cas, on a relevé un état thymico-lymphatique plus ou moins prononcé.

QUATRIÈME PARTIE

Etude étiologique et pathogénique des accidents mortels.

ÉTUDE DES FACTEURS SUSCEPTIBLES DE JOUER UN ROLE ÉTIOLOGIQUE

Sexe.

L'accident mortel semble toucher dans des proportions égales les deux sexes. Nous trouvons pour 126 cas : 67 hommes, 59 femmes. Dans 25 cas, dont 4 enfants, le sexe n'est pas indiqué.

Falk arrive à la même conclusion pour ses 87 cas d'empoisonnement à la cocaïne, d'intensités variées (il trouve 4 hommes pour 3 femmes).

Age.

Nous notons :

7	cas de	0 à 10 ans
17	—	10 à 20 —
44	—	20 à 30 —
22	—	30 à 40 —
7	—	40 à 50 —
7	—	50 à 60 —
5	—	au-dessus de 60 ans.

Dans 42 cas, l'âge n'est pas signalé.

Ces chiffres ont une analogie frappante avec ceux de Falk. Les voici à titre de comparaison :

10 cas de 0 à 10 ans
17 — 10 à 20 —
23 — 20 à 30 —
18 — 30 à 40 —
7 — 40 à 50 —
4 — 50 à 60 —
5 — 60 à 70 —
3 — 70 à 80 —

Il ne nous semble pas qu'on soit en droit de conclure de ces chiffres que les sujets entre 20 et 40 ans soient particulièrement exposés. Nous avons relevé à titre d'indication l'âge des sujets opérés sous anesthésie locale au cours de l'année 1927 à la Clinique oto-rhino-laryngologique. Nous notons :

3 de 0 à 10 ans
70 — 10 à 20 —
96 — 20 à 30 —
38 — 30 à 40 —
32 — 40 à 50 —
17 — 50 à 60 —
10 au-dessus de 60 ans.

En comparant ces chiffres, il semble bien que les variations d'après l'âge soient dues pour une grande partie aux variations dans la fréquence des opérations.

Régions anesthésiées.

Nos cas se distribuent de la façon suivante :

Oto-rhino-laryngologie		87 cas
Fosses nasales	11 cas	
Larynx	4 —	
Pharynx	67 —	
Bronches	3 —	
Oreilles	2 —	
Œsophage	0 —	

Ophtalmologie	1 cas
Stomatologie	8 —
Urologie	26 —
Chirurgie générale	29 —
(dont 7 pour opérations de goitres).	

Reclus pensait que la cocaïne était plus dangereuse quand elle était employée au niveau de la tête. Falk n'a pas trouvé que les accidents s'y montraient plus fréquents que dans d'autres régions. Lewin non plus ne considère pas comme prouvée la plus grande fréquence des accidents au niveau de la tête.

Dans notre statistique, sur 151 cas, 96 concernent des opérations sur la tête.

Mode d'administration.

Les accidents sont d'une fréquence inégale suivant le mode d'administration. Cependant les auteurs apprécient différemment le danger de tel ou tel mode d'anesthésie. Nous notons comme cas de morts :

46 par applications en surface (pulvérisation, badigeonnage, mèche, etc.), dont :
- 24 par instillation urétrale ou vésicale.
- 2 — rectale.
- 20 par applications diverses dans les voies respiratoires et digestives supérieures.

31 par applications en surface + injection sous-muqueuse.

40 par injection sous-muqueuse.

30 par anesthésie par infiltration, ailleurs que sur les muqueuses.

11 par anesthésies régionales diverses, dont :
- 8 par anesthésie sacrée.
- 2 — paravertébrale.
- 1 — des splanchniques.

Enfin 4 cas où le mode d'anesthésie n'est pas exactement, ou pas du tout indiqué.

Ce qui frappe surtout, c'est le nombre considérable de cas de mort par anesthésie des muqueuses (117), dont 67 pour le pharynx. Etudions les différentes voies d'introduction :

Muqueuses des voies respiratoires et digestives supérieures.

85 cas de mort. Ce nombre élevé pourrait s'expliquer par le fait que c'est en oto-rhino-laryngologie que l'anesthésie locale est employée le plus couramment, de sorte que, dans un grand nombre de services, comme dans celui de M. Canuyt par exemple, elle est devenue la méthode exclusive pour toute une série d'interventions (opérations endonasales, sinusiennes, amygdaliennes, laryngées, broncho-œsophagoscopiques).

Il n'y a que deux spécialités où les anesthésies locales se pratiquent à peu près aussi couramment qu'en oto-rhino-laryngologie, c'est en stomatologie et en ophtalmologie. Nous n'y relevons respectivement que 8 et 1 cas de mort. Cette moindre mortalité peut s'expliquer par le fait que les quantités d'anesthésiques utilisées sont bien moindres. En outre, il n'y a pas eu pour ces spécialités des enquêtes particulières, comme pour l'oto-rhino-laryngologie.

Y a-t-il une muqueuse qui soit particulièrement exposée ? — Muqueuse nasale. — On l'accuse souvent. En effet, nous savons que c'est au cours des interventions endonasales qu'on observe le plus fréquemment les petits incidents de l'anesthésie locale (pâleurs, évanouissements, céphalées, etc.) Cela s'explique peut-être par la proximité des centres nerveux (?), le fait que le nez est très réflexogène, et qu'on y use souvent avec beaucoup de libéralité de l'adrénaline. Quoi qu'il en soit les cas de mort ne paraissent pas particulièrement fréquents. Nous en relevons 11, dont 5 seulement ont trait à des applications en surface seule. Les injections sous-muqueuses dans la cloison, donnent lieu, elles aussi, à beaucoup de petits incidents. Par contre, nous n'avons trouvé que 3 cas mortels. Pour Garrelon, Lucchetti et Thuillant,

cette voie serait assimilable à la voie intra-veineuse en ce qui concerne la syncope adrénalino-chloroformique (v. p. 55).

Blegvad fait remarquer que les épithéliums cylindriques résorbent beaucoup, tandis que la résorption serait minime à travers les épithéliums pavimenteux stratifiés.

Larynx. — Il ne semble pas que la muqueuse laryngée résorbe particulièrement bien. Dans les 4 cas de mort que nous avons trouvés, il faut aussi tenir compte du fait qu'une partie de l'anesthésique a pénétré dans la trachée et les bronches. Mayer considère les applications laryngées comme les moins dangereuses.

Bronches. — Les bronches absorberaient mieux les anesthésiques que le nez, d'après les recherches expérimentales de Dobrzanski. On ne signale cependant aucun cas de mort au cours des injections de lipiodol, pour lesquelles on utilise souvent de grosses quantités d'anesthésiques.

En résumé, il est difficile de dire si telle muqueuse du territoire oto-rhino-laryngologique est plus dangereuse que telle autre. Pour toutes, des précautions s'imposent.

Y a-t-il un mode d'application qui soit particulièrement dangereux. — On a beaucoup discuté sur la valeur respective des différentes méthodes d'anesthésie des muqueuses nasales en usage (pulvérisation, badigeonnage, mèche). Lœbell est adversaire du badigeonnage, parce qu'il léserait l'épithélium, et causerait une hyperémie passagère qui favorise la résorption. La pulvérisation serait la méthode la plus douce, et donnerait des résultats égaux à ceux des autres méthodes. Hirsch fait cependant observer avec raison qu'on n'a aucun contrôle de la dose avec la pulvérisation, et qu'il faut la rejeter, surtout pour le larynx et la trachée. M. Canuyt considère comme particulièrement dangereuse à ce point de vue l'instillation à la seringue ou goutte à goutte dans le larynx.

Brünings a fait des expériences pour comparer chez l'homme le badigeonnage et la pulvérisation dans le larynx au point de vue de la résorption de la cocaïne. Il a ajouté pour cela de

l'indigocarmin à ses solutions. Puis, recueillant ce qui a été expectoré, craché, et ce qui est resté dans les tampons, il a comparé colorimétriquement l'indigocarmin, en admettant que le colorant qui y était contenu était proportionnel à la quantité de cocaïne Il a trouvé que par la pulvérisation, il en était résorbé trois fois autant que par le badigeonnage.

3 cas de mort sont dus à l'usage de la pâte de cocaïne. Mayer la considère comme très dangereuse, et déconseille formellement l'emploi de cette méthode qui semble très en faveur en Angleterre (v. Mayer, 1924). Nous pensons avec lui que les grosses doses de cocaïne qu'on est amené à utiliser par ce procédé constituent un danger, la forte quantité d'adrénaline ne donnant probablement pas la garantie absolue qu'elle ne soit pas résorbée (1).

Nous avons vu dans le chapitre expérimental que Howard s'est attaché à prouver que l'emploi de la pâte comportait une résorption moindre de cocaïne que l'application des solutions.

Instillation urétrale et vésicale.

24 cas de mort. L'E. A. 1923 signale en outre 9 cas où de légers symptômes toxiques sont survenus par l'application de procaïne à 4 %. Il semble que l'urètre résorbe très facilement, peut-être à cause du voisinage de l'éponge vasculaire que constituent les corps caverneux. L'inflammation et la présence fréquente de plaies augmentent encore le pouvoir de résorption, tant de l'urètre que de la vessie (Magnus).

Anesthésie locale et régionale dans d'autres territoires.

30 cas de mort. Les accidents sont rares pour toutes les opérations utilisant les modes d'anesthésie habituels sur le tronc et les membres (herniotomies, appendicectomies, gas-

1. Pour de petites anesthésies qui n'utilisent que de très petites quantités de cocaïne, il ne semble pas que la pâte soit très dangereuse. Cela s'applique également au liquide de Bonain.

trostomies, petite et grande chirurgie des membres, etc.) Certains territoires et modes d'anesthésie paraissent favoriser les incidents. A ce point de vue Kappis signale les différentes branches du trijumeau et le plexus brachial. Nous n'avons cependant pas trouvé d'accident mortel les concernant.

Il y a 7 cas de mort pour des opérations de goitre : le danger existe surtout pour l'anesthésie régionale du plexus cervical (Blegvad).

L'anesthésie paravertébrale, tant au niveau du cou qu'au niveau du tronc a été particulièrement discutée. Nous trouvons 2 cas de mort. Kappis, Römke, Blegvad, Härtel, Weller van Hook, Winterstein ont étudié les dangers de cette anesthésie. On a incriminé pour les expliquer l'injection dans un vaisseau (jugulaire, carotide, artère vertébrale), l'atteinte du pneumogastrique, des méninges. Winterstein a observé le cas très intéressant que voici : chez un malade qui devait subir l'ablation d'un goitre, l'injection la plus basse du côté gauche a déclenché des accidents généraux graves, sans issue mortelle. Après l'opération ce malade avait une monoplégie brachiale par lésion médullaire. L'aiguille avait donc sûrement pénétré dans le canal rachidien. Des expériences sur l'animal ont montré qu'après mise à nu de tous les organes incriminés, l'injection d'une dose non toxique de novocaïne ne provoquait d'intoxication qu'injectée dans les méninges.

D'après Römke, on peut pénétrer sur le cadavre, dans le trou intravertébral à 4 cm. de profondeur à partir du revêtement cutané.

Le problème est à peu près le même pour l'anesthésie des splanchniques (Kappis). 1 cas de mort. Blegvad met en garde contre l'atteinte possible de la plèvre ou de la glande surrénale.

Pour l'anesthésie sacrée ou épidurale, 8 cas de mort sont signalés. Ce mode d'anesthésie est considéré comme dangereux par Kappis chez les cardiaques. Blegvad croit que les

accidents surviennent parce que le liquide anesthésique diffuse vers les espaces sous-arachnoïdiens.

En résumé, il y a des raisons de considérer comme particulièrement dangereuses, surtout dans des mains inexpérimentées, les anesthésies régionales qui, en utilisant de fortes quantités d'anesthésique, cherchent à atteindre le nerf dans la profondeur des tissus, souvent au milieu d'organes dont la lésion comporte un danger vital, l'anesthésie paravertébrale, splanchnique et sacrée.

Anesthésiques employés

Sur 150 cas mortels où l'anesthésique employé est signalé, nous trouvons :

77	cas avec	la cocaïne
35	—	novocaïne
22	—	cocaïne et novocaïne
4	—	butyne
3	—	alypine
3	—	apothésine
2	—	tutocaïne
1	—	cocaïne + alypine
1	—	cocaïne + butyne
1	—	cocaïne + apothésine
1	—	butelline + scurocaïne

La cocaïne vient en tête, mais il ne faut pas oublier qu'elle est la plus anciennement utilisée, et que c'est sur elle que s'est fait l'apprentissage de l'anesthésie locale.

Nous trouvons 35 cas de mort où la novocaïne a été employée seule contre 12 en tout où les autres succédanés ont été utilisés. Cette fréquence relative peut s'expliquer, au moins en partie, par le fait que la novocaïne est d'un usage presque universel, tandis qu'aucun des autres succédanés n'a eu une vogue comparable.

Nous voyons cependant qu'eux aussi figurent. Dans les cas où on a employé à la fois un anesthésique en surface et un autre en injection (26), il est difficile de dire auquel d'entre eux la mort doit être attribuée (1). Certains auteurs ont une tendance à incriminer plutôt celui qui a été injecté, supposant que l'action par injection doit être plus violente, et que d'autre part celui qui a été employé en surface ne l'a été souvent qu'en petite quantité. Les nombreux cas de mort par anesthésie en surface seule, montrent que cette façon de voir n'est pas justifiée.

Peut-on conclure de cette statistique que le danger soit plus grand avec un anesthésique qu'avec un autre ? Nous pensons que c'est impossible. Les chiffres doivent s'expliquer en grande partie par la fréquence différente de l'emploi de ces anesthésiques.

Dose utilisée

Dans 56 cas où soit la cocaïne soit la novocaïne ont été employées seules et où les doses sont indiquées, nous notons :

Pour la cocaïne :

7	cas où la dose a été de moins de	0 gr. 05	(anesthésie par injection)
6	— —	0,05 à 0,1 gr.	(3 applications en surface, 3 injections)
6	— —	0,1 à 0,2 gr.	(5 applications en surface, 1 injection)
7	— —	0,2 à 0,5 gr.	(3 applications en surface, 4 injections)
4	— —	0,5 à 1 gr.	(applications en surface
4	— —	1 à 2 gr.	(applications en surface)

Dans 7 cas, les doses ont donc été tout particulièrement faibles, au dessous de la dose maxima du Codex (0 gr. 05).

1. Eggleston et Hatcher ont montré expérimentalement qu'en cas d'emploi simultané de deux anesthésiques, les effets toxiques s'additionnent.

Dans 19 cas, elles ont été inférieures à 0,2 gr., dose considérée comme autorisée par Reclus (1).

Pour la novocaïne (anesthésies par injection):

5 cas où la dose a été	de moins de	0,05 gr.
5	—	0,05 à 0,1 gr.
3	—	0,1 à 0,2 gr.
5	—	0,2 à 0,5 gr.
4	—	0,5 à 1 gr.

5 accidents mortels sont dus à des doses minimes de moins de 0,05 gr. 5 autres à des doses de 0,05 à 0,1 gr. Dans toute la série de 22 cas, on n'a pas dépassé la dose de 1 gr.

Le Comité américain, en présence de 3 cas où la dose lui semblait particulièrement faible, a conclu que dans ces cas la mort ne pouvait pas s'expliquer par la quantité d'anesthésique indiquée. Ce sont les cas : 25 (cocaïne 1/10 %, quantité non indiquée), 27 (cocaïne 0 gr. 01 + adrénaline) et 43 (procaïne 0 gr. 16 + adrénaline). La dose de 0 gr. 01 du cas 27 est la plus petite que nous ayons rencontrée. Dans le cas 41 (E. A. 1921, n° 10), environ 0 gr. 02 seulement de cocaïne ont été injectés. Pour la novocaïne, les plus petites doses sont de 0 gr. 02 dans le cas 148 (dentiste anonyme) ; de 0 gr. 03 dans les cas 44, 50 et 49 (Mayer 1928, E. A. 1920, n° 19 et E. A. 1920, n° 9).

A-t-on le droit dans ces cas de dire qu'il y a sûrement eu erreur? C'est là une hypothèse gratuite et il convient d'ajouter qu'au moins dans 18 des cas de mort par novocaïne où la dose est indiquée, l'issue fatale est survenue après l'emploi de doses courantes en clinique.

La concentration.

Nous nous sommes attachés à prouver dans la partie expérimentale qu'aussi bien pour la cocaïne que pour la novo-

1. La dose de cocaïne qu'il est permis d'atteindre en anesthésie locale est indiquée d'une manière très variable par les différents auteurs. (voir p. 149).

caïne injectées par voie sous-cutanée la toxicité ne dépendait pas, dans les conditions habituelles, de la concentration, mais seulement de la dose absolue. Mais il est certain qu'en clinique, lorsqu'on emploie des solutions concentrées, on sera fatalement amené à utiliser des doses absolues plus fortes, quelquefois même on emploiera des volumes égaux. Un opérateur, par exemple, qui fait une anesthésie par infiltration avec de la novocaïne à 4 % n'utilisera sûrement pas 4 fois moins de solution qu'un autre qui fera la même anesthésie avec la solution à 1 %.

Aussi, quoique nous pensions des bases expérimentales, nous partageons entièrement l'avis des nombreux auteurs qui ont préconisé, pour l'anesthésie locale, l'emploi de solutions aussi diluées que le permet le but anesthésiant.

Voyons maintenant comment se répartissent dans notre statistique les cas au point de vue de la concentration quand un seul anesthésique a été employé (nous tiendrons également compte ici des 12 cas « d'erreur fatale ») :

Sur 29 cas où la cocaïne a été injectée, nous notons 9 cas où la concentration était très faible, de moins de 1 %.

Elle était :

2 fois à 0,1 %
1 — 0,2 %
1 — 0 33 %
5 — 0,5 %

7 cas où elle était moyenne, de 1 à 2 %.

3 fois à 1 %
1 — 1,2 %
3 — 2 % (dont 1 erreur)

13 cas où elle était forte, de 4 à 20 %

3 fois à 4 % (dont 1 erreur)
1 — 5 % (erreur)
5 — 10 % (dont 4 erreurs)
1 — 15 % (erreur)
3 — 20 % (erreurs)

Sur 22 cas où la novocaïne était employée en injection, nous notons :

16 cas où la concentration était faible, de moins de 1 %.

1 fois à 0,33 %
12 — 0,5 %
3 — 0,75 %

6 cas où elle était moyenne, de 1 à 2 %

2 fois à 1 %
2 — 1,5 %
2 — 2 %

Sur 28 cas où la cocaïne a été employée en application en surface, nous notons : 16 cas où la concentration était faible, moins de 5 %.

3 fois à 1 %
5 — 2 %
1 — 3 %
7 — 4 %

10 cas où elle était moyenne, de 5 à 10 %

4 fois à 5 %
6 — 10 %

2 cas où elle était forte, de plus de 10 %

2 fois à 20 %

Il résulte de notre statistique que, sur les 67 cas où il est permis de se prononcer, 40 concernent des concentrations que nons avons qualifiées de « faibles » ; nous pensons en cela être d'accord avec la majorité des auteurs. Ces concentrations ne sont en tout cas pas excessives d'après les idées aujourd'hui courantes.

Nous devons donc conclure que les concentrations faibles ne mettent pas à l'abri des accidents mortels.

Le rôle de l'Adrénaline.

Dans la plupart de nos observations, la quantité et la concentration de l'adrénaline sont notées avec bien moins de soin que celles des anesthésiques proprement dits, surtout

lorsqu'il s'agit d'anesthésie en surface. Dans 96 d'entre elles, on ne parle pas d'adrénaline du tout, ce qui ne paraît pas vouloir signifier qu'on n'en ait pas usé. Sur les 54 qui restent, il n'y a aucune indication précise de quantité dans 30 cas.

Sur les 24 observations, où la quantité d'adrénaline est indiquée, nous relevons :

3 où la quantité était au-dessous de 0,1 mgr. (1)

6 où la quantité était entre 0,1 et 0,3 mgr. (injection et application en surface)

8 où la quantité était entre 0,3 et 0,5 mgr. ,(injection et application en surface)

7 où la quantité était au-dessus de 1 mgr.

Ce sont : le cas 56 (Mayoux), avec 1 mgr., le cas 55 (Mendoza), avec 1 mgr. 3, le cas 103 (Symes-Thomson) avec 2 mgr., le cas 37 (E. A. 1920, n° 17), avec au moins 1 mgr. 5, le cas 43 (E. A. 1923, n° 30), avec 6 mgr. 6, le cas 105 (Harttung) avec 7 mgr. 5, le cas 34 (E. A. 1920, n° 7) avec 13 mgr.

Trois de ces cas concernent des injections sous-muqueuses pour amygdalectomie (56, 43, 34), deux des anesthésies locales pour goitre (103, 105) et un (55) une anesthésie locale pour trépanation mastoïdienne.

Nous avonc donc au moins 7 cas où la dose d'adrénaline injectée était au-dessus de 1 mgr.

Aucun de ces 7 cas n'appartient à une des deux formes cliniques qui comme nous le verrons sont typiques de l'intoxication par la cocaïne et la novocaïne, la forme convulsive ou la paralysie respiratoire. Il y a 4 cas où la mort est survenue sans convulsions par syncope (103, 43, 34, 56). Dans le cas 55, la mort est survenue après cinq quarts d'heure seulement, mais également par syncope brusque sans convulsions. Dans le cas 103, la mort n'est survenue qu'après 2 jours de symptômes très curieux (taches bleues sur le corps,

1. Nous admettons qu'une goutte de solution au 1/1000 correspond à 0 mgr. 05 d'adrénaline.

température 40°, etc.), difficiles à interpréter. Dans le cas 37 les symptômes ne sont pas indiqués.

Il ne nous semble pas exagéré d'affirmer que dans ces cas, l'adrénaline paraît bien compromise. Il ne semble pas douteux qu'elle n'ait pour le moins contribué largement à l'issue fatale.

Dans 19 cas où les indications étaient suffisamment précises pour le faire, nous avons calculé la concentration de l'adrénaline dans les solutions (tous ces cas concernent des injections). Elle était :

Dans 1 cas au-dessous de 0,001 %.

Dans 7 cas de 0,001 à 0.002 %.

Dans 8 cas de 0,002 à 0,005 %.

Dans le cas 105 (Harttung), elle était de 0,0075 %.

Dans le cas 60 (Hirsch), elle était de 0,01 %.

Dans le cas 56 (Mayoux), elle était de 0,11 %.

Dans le cas 34 (E.A. 1920, n° 7), et 37 (E.A. 1920, n° 17), elle était de 0,05 %.

Dans les cas 1, 2, 6 (E. A. 1923, n°s 11, 15 et 34), on a, après badigeonnage à la cocaïne, injecté dans les amygdales, de la solution au 1/1000 pure (1).

Quant à la concentration à laquelle beaucoup attachent une importance de premier ordre, nous noterons que dans 12 cas la concentration de 0,002 % (1/50 %) considérée jusqu'à un certain point comme limite par Braun et Läwen, a été dépassée.

Il nous semble que l'adrénaline doit avoir joué un rôle prépondérant dans les 3 cas où elle a été injectée pure en solution au 1/1000°.

On peut dire qu'aucun point de technique en anesthésie locale n'a donné lieu à des opinions aussi contradictoires que la question de l'adrénaline. Considérée comme absolument inoffensive par les uns, comme très dangereuse par les

1. Dans ce cas I, le Comité américain estime que trois doses de morphine injectées ont contribué à précipiter l'évolution fatale.

autres, l'adrénaline a été tour à tour employée à des doses énormes et à des doses minimes.

Examinons la valeur des principaux arguments présentés par ceux (parmi lesquels figurent Braun, Blegvad, Segura) qui considèrent l'adrénaline comme inoffensive (1) :

1° « L'adrénaline injectée dans les tissus, se crée elle-même par son action vaso-constrictrice, une barrière à la résorption, surtout lorsqu'on l'emploie sur les muqueuses. »

Il faut distinguer l'injection dans les tissus et l'application sur les muqueuses (V. à ce propos la partie expérimentale, p. 53).

Lorsqu'on injecte dans les tissus, l'expérimentation prouve que tout est résorbé plus ou moins lentement. Cette résorption est démontrée par les effets généraux et les intoxications mortelles chez l'homme et chez les animaux.

Nous avons vu que, pour les applications en surface, nos connaissances sont moins précises, tant expérimentalement que cliniquement. Il semble qu'une petite partie seulement de l'adrénaline soit résorbée.

2° « Le danger de l'injection intra-veineuse (que presque tout le monde admet), peut être évité par une technique appropriée ».

Il est certain qu'on peut éviter l'injection dans les grands vaisseaux en prenant comme principe de ne jamais injecter, sans avoir vérifié qu'il n'y a pas d'écoulement de sang par l'aiguille spontanément après avoir aspiré. Mais il ne paraît pas impossible que l'aiguille se déplace pendant l'injection. En tout cas, nous avons vu de temps en temps, et plusieurs auteurs signalent le fait, un petit écoulement de sang après avoir retiré l'aiguille, sans que l'aspiration préalable ait permis de constater quelque chose d'anormal.

1. Il est de plus en plus admis, contrairement à ce que beaucoup croient que l'adrénaline ne produit pas de vasodilatation secondaire, donnant lieu à des hémorragies (V. entre autres, Canuyt et Terracol, *l'Adrénaline et l'anesthésie locale. Ann. des maladies de l'oreille*, t. XLV, n° 7, juillet 1926), et les recherches de Hirsch, arrivant aux mêmes conclusions. Nous n'avons pas à approfondir cette question.

3° « Les doses les plus fortes qu'on peut employer en anesthésie locale sont loin des doses mortelles établies chez l'animal pour les voies d'administration correspondantes ».

C'est indiscutable. Nous n'avons cependant trouvé aucune détermination de toxicité dans la littérature pour l'introduction sous-muqueuse, ni même pour l'injection profonde dans les tissus.

4° « Les internistes emploient fréquemment de fortes doses d'adrénaline, bien au-dessus de ce qu'on peut atteindre en anesthésie locale. Il en est de même dans la thérapeutique des syncopes graves, anesthésiques ou autres par l'injection intracardiaque d'adrénaline. »

On cite en effet des chiffres impressionnants, par exemple 24 mgr. par 24 heures, donnés à des asthmatiques. Crile et Borattau (cit. Canuyt) donnent 10 à 20 mgr. en injection intracardiaque pour ranimer des sujets en état de syncope cardiaque.

Nous ne croyons pas que ces faits puissent prouver l'innocuité générale des fortes doses d'adrénaline. Dans la toxicité de l'adrénaline chez l'homme, tout paraît être fonction de l'état dans lequel se trouve le sujet, en ce qui concerne son système cardio-vasculaire, son tonus végétatif, etc. Or dans l'asthme, il y a de fortes raisons pour admettre un tonus exagéré du parasympathique. En tout cas on sait, et ce fait serait d'accord avec l'hypothèse de la vagotonie, que les asthmatiques sont très peu sensibles à l'adrénaline.

D'autre part, lors de la réanimation par injection intracardiaque, on se trouve en présence d'un système cardio-vasculaire à peu près hors de fonction. On peut aisément comprendre que cet état très spécial permette à l'organisme de supporter les doses massives employées, qui correspondraient à une dose mortelle, si nous appliquons les données recueillies chez l'animal (1) (v. p. 52).

1. Il paraît d'ailleurs impossible de prouver que, lorsqu'on a employé ces fortes doses, on n'ait jamais fait de tort, le fait que l'arrêt du cœur reste définitif étant toujours attribué à la syncope qui a motivé l'injection.

En anesthésie locale, les circonstances sont bien différentes. Là, l'organisme, et l'appareil circulatoire en particulier, devront subir en même temps le choc dû à l'anesthésie et celui dû à l'adrénaline. Leur action sur la pression artérielle sera souvent synergique (Eggleston et Hatcher, Froelich et Loewi). Nous avons vu p. 42 que, chez l'animal, la dose mortelle était diminuée chaque fois que l'adrénaline était ajoutée à la cocaïne ou à la novocaïne introduite dans la veine.

5° « Les accidents non mortels signalés en clinique sont sujets à caution. Il n'y a pas de cas indiscutables où la mort soit survenue à la suite d'emploi d'adrénaline. »

Beaucoup de cliniciens sont d'accord pour attribuer à l'adrénaline la plupart des symptômes désagréables, plus ou moins fugaces, qui surviennent généralement au début des anesthésies locales, particulièrement au niveau de la tête et du cou (par exemple, Canuyt et Terracol, Kazda, Mc. Cuskey, Turner, pour ne citer que quelques-uns des auteurs récents) Czermack, en étudiant systématiquement la pression artérielle au cours de l'anesthésie locale dans le nez, a vu s'élever la tension maxima en moyenne de 60 mm. au début, retomber lentement pendant 1 à 6 minutes, puis se stabiliser pendant un certain temps entre 1 cm. et 1 cm. 1/2 au-dessus de la normale. Il a vu ce phénomène se produire constamment, à partir d'une concentration d'adrénaline de 1/30000 (0,000033 %).

Ces faits sont intéressants, mais il faut reconnaître qu'il n'est pas possible de séparer avec certitude le rôle de l'anesthésique proprement dit de celui de l'émotivité, ni même des phénomènes réflexes dus à la manipulation de la muqueuse (1).

1. Il y a quelques cas plus suggestifs, par exemple celui d'Aubriot, qui a vu une pâleur accusée, limitée strictement à une moitié du crâne, survenir presque immédiatement après l'anesthésie, et durer plus de 20 minutes ; et les cas d'intoxications observés par Oppikofer (cité par Gerster) et Kleeblatt (*Münch. med. Woch.*, 1922, p. 970) ; il s'est agi dans ces deux derniers cas de très fortes doses d'adrénaline (4 et 8 mg.).

En ce qui concerne les accidents mortels, Gerster, dans un travail d'ensemble fait en 1924 sur l'intoxication par l'adrénaline, cite 6 cas de mort par adrénaline seule. Dans 4 cas, il s'agit de malades dans un état très grave, où l'adrénaline a été injectée pour combattre le collapsus cardiaque. Chez ces malades, l'adrénaline a tout au plus précipité les évènements. Les deux autres cas sont ceux de Fischer (v. p. 80) et de Freudenthal. (Mort à la suite d'une instillation urétrale d'adrénaline). Il semble bien que ces morts soient attribuables à une intoxication par l'adrénaline chez des sujets en bon état général.

Nous pouvons ajouter 2 cas de mort par adrénaline, signalés au Comité d'Enquête Américain, et rapportés par Mayer, 1924.

Il y a donc en dehors de tous les cas plus ou moins discutables survenus au cours d'anesthésies locales ou d'anesthésies générales (v. p. 83) au moins 4 cas de mort connus dans la littérature attribuables à une intoxication par l'adrénaline.

Il résulte de l'ensemble de ces faits que l'adrénaline n'est pas inoffensive à n'importe quelle dose, et dans n'importe quelles conditions, comme on pourrait le croire en lisant certains auteurs. Si son administration en surface peut être considérée jusqu'à nouvel ordre comme offrant peu de risques, son introduction par injection doit être soumise à des règles précises en ce qui concerne les indications, la dose et la concentration.

L'état général.

Parmi les 16 cas que nous avons éliminés comme probablement non imputables à l'anesthésie (v. p. 73), plusieurs malades ont succombé en raison de leur mauvais état général. Mais dans plusieurs autres cas, que nous avons retenus qui présentaient par ailleurs une symptomatologie très

typique d'intoxication, l'examen clinique ou nécropsique a aussi révélé des lésions organiques.

Dans 5 cas, il y avait des affections cardiaques : 3 lésions valvulaires (32, 74, 127), et 2 myocardites chroniques avec sclérose coronarienne (63, 40).

Dans 2 cas, le foie était atteint (foie un peu gros, 113, abcès multiples du foie et de la rate, 117).

Dans 2 cas, il y avait des lésions rénales chroniques (121, 104).

Dans 2 cas, on indique un mauvais état général, sans préciser (46, 101).

Il est possible que des lésions organiques touchant le foie ou le rein gênent l'élimination du poison, et que des lésions cardiaques mettent le sujet en état de défense amoindrie. Mais il ne semble pas que ces lésions organiques aient pu par elles-mêmes provoquer la mort.

Signalons que dans 9 cas, on indique que l'examen général préopératoire a été fait, et que tout avait été trouvé normal.

RECHERCHE DE LA CAUSE DES ACCIDENTS MORTELS (Pathogénie).

Il est impossible d'attribuer une pathogénie unique aux accidents de l'anesthésie locale. En étudiant les observations, on se rend compte que le problème se présente très différemment suivant les cas. Il semble en particulier qu'il ne soit pas le même suivant la forme clinique à laquelle nous avons à faire (1).

Les théories pathogéniques émises peuvent se résumer ainsi :

Théories où l'anesthésique ne joue qu'un rôle secondaire :

1. La précision de cette étude, dont l'importance nous semble grande, souffrira de la rareté d'observations anatomo-cliniques contenant tous les faits susceptibles d'éclairer le problème.

Théorie de la « mort subite » (« par inhibition », par peur, mort thymique).

Théorie de l'embolie d'air.

Théorie où l'anesthésique joue le rôle principal :

Théorie de l'intoxication.

Théorie de la « mort subite ».

Cette théorie doit être retenue pour l'explication de certains accidents mortels en anesthésie locale.

Les médecins-légistes ont souvent à s'occuper de cas de morts survenues subitement dans des circonstances qui ne semblent pas en donner une explication suffisante. Il faut distinguer deux catégories de cas :

1° Le sujet en question pourra être atteint d'une maladie organique, connue ou latente, dont une cause minime hâtera l'évolution fatale.

Cette cause minime pourra être l'administration d'un médicament. Ainsi Damaye rapporte l'observation de deux vieillards qui sont morts subitement après une injection d'hyoscine, et chez lesquels l'autopsie a fait constater une dégénérescence du foie, du rein et du myocarde.

Dans les cas de cette catégorie, l'autopsie fera découvrir plus ou moins aisément la maladie organique, cause de la mort (néphrite, artériosclérose, rupture d'anévrysme, diabète, affection cardiaque, etc.).

2° Plus curieux sont les cas, où l'autopsie au contraire n'aura fait découvrir aucune cause plausible de la mort. Chez le sujet soumis à l'anesthésie locale, plusieurs des conditions dans lesquelles cette « mort subite » se rencontre sont réalisées.

a) C'est un sujet qui subit une série de petits traumatismes par le contact des instruments servant à l'anesthésie.

Il existe dans la littérature des observations impressionnantes de sujets morts après des traumatismes insignifiants.

Certaines régions semblent particulièrement prédisposées : l'abdomen, le larynx, les organes génitaux, les muqueuses des voies respiratoires supérieures (1). Signalons comme exemple : la dame de la cour de Louis-Philippe morte après un attouchement d'ammoniaque dans l'arrière-gorge (Brouardel), les deux enfants morts subitement à la suite de tubage laryngé (Duvoir et Richet), les deux malades de Letulle (cités par Brouardel), morts à la suite de dilatation d'une sténose œsophagienne. Un confrère a rapporté à M. Canuyt l'histoire d'une petite malade morte au moment où il lui déprimait la langue pour lui examiner l'arrière-gorge. Trendtel, en 1927, rapporte un cas analogue chez un enfant d'un an, par application d'un ouvre-bouche de Whitehead.

Le mécanisme le plus couramment invoqué est ce qu'on appelle depuis Brouardel la « mort par inhibition ». Les symptômes présentés sont habituellement, soit ceux de la syncope cardiaque, soit ceux de la syncope respiratoire. Plus rarement il y a une véritable inhibition centrale (Duvoir et Richet). Ce sont là des mécanismes réflexes. L'inhibition peut être encore réalisée par l'excitation directe d'un nerf inhibiteur. Le seul cas qui puisse se présenter chez l'homme est l'action sur le pneumogastrique au niveau du cou.

b) C'est un sujet qui est porteur de maladies plus ou moins graves, connues ou ignorées.

On peut ranger dans cette catégorie la mort subite au déclin de maladies infectieuses, apparemment guéries (diphtérie, typhoïde). Brouardel rapporte des cas de mort subite de sujets atteints d'angine aiguë, de petits polypes du larynx, etc. L'agrandissement du thymus a été souvent incriminé, surtout chez l'enfant.

c) C'est souvent un sujet anxieux, ému à la perspective de l'opération qu'il va subir.

1. On trouvera des observations dans la littérature médico-légale, en particulier chez Brouardel : *La mort et la mort subite.*

Brouardel rapporte plusieurs observations de sujets morts de peur ou d'émotion, par exemple celle d'un jeune soldat mort subitement de peur d'être emprisonné, celle d'un vétérinaire, mort pendant qu'on se préparait à lui faire l'opération de la taille pour calculs vésicaux (1). Dans le mécanisme de cette mort, l'hyperadrénalinémie émotive (v. p. 54) joue certainement un rôle important. L'émotion peut également jouer un rôle adjuvant dans les intoxications vraies (v. p. 136).

Quel que soit le mécanisme invoqué, il est certain que n'importe quel sujet ne meurt pas de cette façon. La différence entre la fréquence de la cause et la rareté du résultat ne peut s'expliquer que par un terrain tout à fait particulier.

Dans leur rapport de 1925, Duvoir et Richet ont insisté, dans le mécanisme de la mort par inhibition, sur le rôle que peuvent jouer les états de déséquilibre neuro-végétatif. Ils font valoir la prodigieuse variabilité des réflexes végétatifs. Les différences individuelles considérables dans l'inhibition exercée sur le cœur par la compression des globes oculaires en sont un exemple.

On fait couramment jouer un rôle important à des altérations endocriniennes : l'« état thymico-lymphatique » (Paltauf) est le plus souvent invoqué. Il y a actuellement une tendance à être plus réservé au sujet de cet état, surtout quand il s'agit d'adultes.

La question de la mort thymique repose en effet sur des bases scientifiques tout à fait incertaines, ainsi qu'Etienne Martin et Mouriquand, Hammar, et tout récemment, Greenwood et Woods l'ont montré.

D'après Etienne-Martin et Mouriquand, le « status lymphaticus » pourrait être considéré dans une certaine mesure comme test d'un état particulier neuro-végétatif prédisposant.

1. Les syncopes graves, non mortelles, survenant manifestement par peur de l'opération sont fréquentes au début des anesthésies locales, avant tout acte médical. Le cas Hugenschmidt, cit. Bour, le cas van Duzen, cit. Snapp, sont typiques. (v. p. 71).

Cette nouvelle hypothèse redonnerait plus de valeur à cet état.

La mort subite au cours de l'anesthésie locale.

Il y a de fortes raisons de penser que dans plusieurs cas de mort attribués à l'anesthésie locale, il a pu s'agir de faits analogues à ceux que nous venons de rappeler (1).

Les images cliniques que nous avons précédemment décrites comme forme foudroyante,forme respiratoire et forme syncopale sont compatibles avec cette interprétation.

Nous allons appliquer nos constatations générales sur la mort subite à nos cas particuliers.

1° Nous avons vu qu'on a observé la mort subite chez des sujets porteurs d'une maladie latente, pour des causes immédiates minimes, par exemple l'application de médicaments, d'alcaloïdes spécialement.

L'autopsie, lorsqu'elle a été pratiquée, peut révéler des lésions étrangères à l'anesthésie locale, véritables causes de la mort (v. les cas éliminés de ce fait p. 73).

Dans 5 cas où l'autopsie n'a *pas été pratiquée* on peut émettre l'hypothèse qu'il s'est agi de faits analogues. Chez ces sujets, morts par syncope rapide, cardiaque ou respiratoire, en mauvais état général ou âgés, qui n'ont eu à supporter que de faibles doses d'anesthésique,l'anesthésie a probablement causé une défaillance organique que l'autopsie aurait révélée (cas 40, 148, 113, 101. 114).

2° *a*) Dans le cas 129 (Sheedy), 46 (Blegvad), et 82 (Mayer 1924) la mort est survenue brusquement après injection d'une petite dose d'anesthésique dans le pharynx, immédiatement après la piqûre. L'autopsie ayant été négative, il nous semble que ces cas pourraient être interprétés comme « mort par inhibition », le pharynx étant d'ailleurs parmi les régions « privilégiées ».

Nous voudrions ranger dans la même catégorie l'obser-

1. Voir aussi à ce sujet le rapport du Comité Américain (1923).

vation de Hirsch (60), où la mort est survenue subitement au moment où on injectait l'anesthésique au niveau du trou déchiré postérieur (atteinte probable du pneumogastrique).

b) Chez les malades 146 (Kolisko) et 147 (Helly), morts subitement au cours d'anesthésies pour extractions dentaires, l'autopsie a montré une tumeur d'une surrénale. Ces cas semblent assez bien caractériser la « mort subite au cours de maladie organique », de même que le malade 2 (E. A. 1920) mort subitement après une injection de novocaïne dans le pharynx, et chez lequel il y avait à l'autopsie des végétations d'endocardite.

Le thymus et l'état thymico-lymphatique semblent avoir été une des principales préoccupations de ceux qui ont fait les autopsies dans les cas de mort anesthésique. Aussi a-t-on noté 23 fois sur 54 autopsies, soit thymus persistant et anormalement développé, soit état lymphatique. Comme King l'a fait remarquer, ces diagnostics nécropsiques sont souvent sujets à caution, et il convient de ne les accepter que sous réserves. Il nous semble cependant qu'il est permis de ranger les cas où la mort a été brusque avec des doses modérées d'anesthésique, et où l'autopsie a donné ces indications, dans la catégorie « mort thymique », tout en admettant que le poison a joué un rôle adjuvant. Nous relevons 5 cas de cette catégorie (30, 33, 61, 96 et 120).

c) Nous avons relevé un cas de mort brusque en syncope sans convulsions, où la peur semble avoir été très prononcée (94, Mayer 1928) et où nous voudrions lui faire jouer le rôle principal. Dans ce cas, l'autopsie a en outre révélé un gros thymus. (v. le rôle adjuvant de la peur dans les intoxications, p. 136).

Il nous est donc possible en raison des circonstances spéciales qui ont accompagné la mort, de ranger 18 cas dans les différents groupes de « mort subite » connus en médecine légale.

Dans 3 autres cas (72, 115, 142), où la mort est également survenue subitement sans que les renseignements donnés,

soient autrement précis, nous aurions tendance à croire qu'ils pourraient aussi appartenir à une de ces catégories.

Dans tous ces cas, on ne doit pas incriminer l'intoxication comme cause immédiate et prépondérante. Ce sont des accidents d'un autre ordre, qui logiquement ne doivent pas être mis au passif de l'anesthésie locale.

Théorie de l'embolie d'air.

En chirurgie, on sait que les blessés du cou peuvent mourir subitement par l'entrée massive d'air dans les veines. Des accidents du même ordre ont fait abandonner en rhinologie les insufflations d'air sous pression après lavage du sinus maxillaire.

A côté de ces cas très particuliers, l'embolie d'air a été assez fréquemment incriminée pour expliquer divers accidents à mécanisme obscur. Ainsi la mort subite après avortement lui a été attribuée un certain moment ; cette conception est fortement mise en doute par Brouardel.

Dans un article récent, Bertram Danelius a voulu expliquer un accident grave non mortel après anesthésie locale à la novocaïne-adrénaline de l'arrière-gorge par une embolie d'air causée par une petite bulle contenue dans la seringue. Il a basé cette idée sur une pâleur accentuée de l'hémiface du côté de la dernière injection, analogue à ce qui a été observé par Aubriot, et mis par cet auteur sur le compte de l'adrénaline.

Chez le chien, l'introduction de fortes quantités d'air dans les veines est très bien supportée ; en outre, au cours des injections intra-veineuses chez l'homme, de petites quantités d'air sont fréquemment introduites dans les veines sans causer d'accidents.

L'introduction d'oxygène sous la peau, maintenant souvent pratiquée est également fort bien supportée.

Il paraît donc difficile à comprendre que l'injection d'une petite quantité d'air dans les tissus puisse causer des

accidents graves, et il nous semble qu'il ne faut pas retenir cette hypothèse pour l'explication des accidents au cours de l'anesthésie locale.

Théorie de l'Intoxication.

C'est celle qui s'applique à la grande majorité des cas, et qui est le plus généralement mise en cause par les auteurs.

En dehors d'une intoxication par les anesthésiques proprement dits, nous pouvons être en présence d'une intoxication par l'adrénaline.

Intoxication par l'Adrénaline

Nous ne suivrons pas les auteurs qui ont une tendance à incriminer l'adrénaline, dans chaque cas où elle a été utilisée en même temps qu'un anesthésique local. (Symes-Thomson, La Rossa et Riccio par exemple). Ils n'apportent aucune preuve scientifique pour étayer cette opinion.

Nous avons discuté longuement le rôle de l'adrénaline (p. 119). Nous avons conclu, avec le Comité Américain 1923, qu'1 mg. d'adrénaline peut être dangereux, et que dans 7 cas de mort, à forme clinique anormale, sans convulsions, on pouvait incriminer une intoxication par l'adrénaline.

Dans 3 autres cas d'injection d'adrénaline au 1/1000° dans les amygdales, après badigeonnage à la cocaïne, il nous a semblé que cette injection devait être incriminée, plutôt que le badigeonnage de cocaïne, étant donné surtout la forte concentration de l'adrénaline utilisée.

Dans les 2 cas n°s 2 (E. A. 1923) et 55 (Mendoza), la peur qui est formellement signalée a pu s'ajouter à l'adrénaline pour causer l'accident. Les recherches expérimentales référées p. 54 permettent de comprendre cette action synergique.

Intoxication par les Anesthésiques proprement dits

Des quantités incalculables d'anesthésies locales sont faites quotidiennement dans le monde, sans donner lieu à des accidents.

Pour que ces accidents soient survenus, quelque chose d'anormal a donc dû se produire. Dans beaucoup de cas, une ou plusieurs anomalies peuvent être retrouvées, et servir à l'explication de l'accident. Ces anomalies, que nous énumérerons, peuvent, bien entendu, exister dans de très nombreux cas sans entraîner de suites fâcheuses. Il faut admettre que, dans les cas où, au contraire, il y a eu issue fatale, la réunion de plusieurs facteurs de risque en a été la cause.

Les éléments qui peuvent expliquer que l'intoxication mortelle se produise sont les suivants :

1° *L'hyperdosage.*

En l'absence de connaissances précises sur la dose maxima chez l'homme (v. p. 27), l'expérience clinique a fixé des doses-limites, au-dessus desquelles on approche la dose toxique (v. aussi p. 149). Ces doses-limites sont différentes suivant le mode d'administration. Nous considérons qu'il y a hyperdosage pour la cocaïne (et l'alypine), lorsqu'on emploie par intervention plus de 0 gr. 20 en injection, plus d'1 gr. en surface dans les voies respiratoires supérieures, plus de 0 gr. 20 en instillation urétrale ou conjonctivale. Dans 15 cas (97, 100, 102, 104, 106, 117, 125, 126, 127, 129, 132, 136, 139, 143 et 150), ces doses ont été dépassées.

Dans 8 autres cas où la quantité n'est pas indiquée, l'hyperdosage est probable, car étant donné la forte concentration, les quantités absolues ont dû être élevées (Deux cas de pulvérisations de cocaïne à 10 et 20 % dans le larynx, n° 18 et 15 ; trois cas d'application de cocaïne à 20 % sur la muqueuse pharyngée, n° 62, 69, 78 ; un cas d'injection de

cocaïne à 10 % dans l'amygdale, n° 28 ; une instillation de cocaïne à 10 % dans l'urètre, n° 139 ; une pulvérisation de cocaïne à 10 % dans la trachée d'un enfant, n° 10). Enfin, dans deux cas, il s'agit de pulvérisations de cocaïne à concentration non indiquée dans la trachée chez des enfants (n° 11 et 12). Il faut penser que, là encore, les doses ont été plus fortes que ce que pouvaient supporter les enfants.

Il y a donc 22 cas en tout où l'hyperdosage est à incriminer.

2° *Toxicité augmentée par l'introduction dans une veine ou dans les méninges.*

Dans des cas où les convulsions éclatent au cours d'une injection d'anesthésique dans une région très vascularisée, on peut incriminer la pénétration dans une veine. Ce mécanisme est accusé dans le cas 76 (Mayer), anesthésie des amygdales.

La pénétration directe dans le sang paraît possible, au cours des injections urétrales, lorsqu'il y a plaie à la suite de cathétérismes antérieurs, et que l'injection est poussée sous une certaine pression (Moran). Nous avons relevé 4 cas où des plaies dans l'urètre peuvent ainsi expliquer l'intoxication (118, 119, 123, 137).

Nous avons vu p. 114 qu'au cours des anesthésies splanchniques, paravertébrale et sacrée, il peut arriver que l'aiguille touche un vaisseau ou les méninges ; c'est ainsi que peuvent s'expliquer les accidents observés. Nous appliquons cette hypothèse à 9 cas (95, 98, 107, 108, 109, 110, 111, 112. 142).

3° *Concentration exagérée.*

En dehors des cas où elle a donné lieu à de l'hyperdosage, le rôle de la concentration exagérée est très problématique, sauf lorsque l'anesthésique pénètre directement dans le sang Nous ne retiendrons cette hypothèse que dans le cas 128 (Pfister), instillation d'environ 0 gr. 20 de cocaïne à 20 %

dans l'urètre, cette voie présentant des risques particuliers de pénétration sanguine.

Nous pouvons ajouter ici les 3 cas dus à la pâte de cocaïne (v. p. 113), cas 4, 19, 77.

4° *Sensibilité accrue par l'état des malades.*

Les facteurs organiques et psychiques que nous avons examinés au chapitre « Morts subites », p. 127, sans être par eux-mêmes la cause de la mort, pourront intervenir pour aggraver la susceptibilité au poison.

Etat organique. — Dans deux cas, les lésions rénales constatées à l'autopsie (5 et 121), ont certainement favorisé l'intoxication ; le premier est mort en syncope, le second dans le coma, consécutif à un collapsus. Dans un troisième cas où il y avait en outre une plaie urétrale, il s'agissait d'un malade atteint de tuberculose rénale diagnostiquée cliniquement : ce malade est également mort dans le coma (137).

Chez les malades 40, 63, 74, (formes convulsives). l'autopsie a révélé des lésions cardiaques. Enfin le malade 23 est suspect d'avoir eu une collection purulente endocranienne.

Etat psychique. La peur. — Nous avons vu que la peur peut causer des morts subites, et qu'il est possible que, par l'adrénalinémie qu'elle provoque, ses effets s'ajoutent à ceux de l'adrénaline introduite dans l'organisme.

Il semble que la peur puisse également accentuer la toxicité des anesthésiques proprement dits : de nombreux auteurs attirent l'attention sur ce fait (Mosso, Brouardel, Snapp, Comité Américain). Nous la trouvons formellement signalée et à un degré extrêmement prononcé dans les observations Bouchard (145) et deux de nos propres observations (87 et 21).

Cas auxquels ne s'applique aucune hypothèse précise

Dans les cas qui nous restent, nous en sommes réduits à des hypothèses plus ou moins vagues pour expliquer l'accident.

Dans 18 cas les détails donnés sur la technique utilisée sont trop insuffisants pour qu'il soit possible de retrouver la cause précise.

Injection d'anesthésiques dangereux. — Dans 9 cas, on a employé la cocaïne en injections. Cette pratique est actuellement abandonnée par la plupart des anesthésistes, des produits de bien moindre toxicité étant actuellement en usage.

Dans 8 autres cas, on a injecté des succédanés, dont l'injection a été reconnue comme dangereuse, 3 fois la butyne, 4 fois l'apothésine, 1 fois l'alypine (v. p. 64 et suiv.).

Etat thymico-lymphatique. — Nous notons à titre d'indication que l'état thymico-lymphatique a été retrouvé dans 7 cas, typiques au point de vue intoxication.

Il est impossible actuellement de savoir quel rôle cet état a pu jouer dans ces cas.

Anesthésies répétées. — Cette question est également tout à fait imprécise, tant au point de vue expérimental (v. p. 19) qu'au point de vue clinique. Notons que des anesthésies locales antérieures ont été indiquées dans 8 cas, dont 5 dans lesquels nous n'avons trouvé aucune autre cause (13, 14, 26, 45 et 150).

Il reste 24 cas où *rien d'anormal ne peut être relevé*, dont 11 où on a employé successivement, sur des muqueuses, un anesthésique en surface et un autre en injection, et 13 où un seul anesthésique a été employé (8 fois en surface, 5 fois en injection sous-muqueuse dans le pharynx).

Dans ces cas, on peut parler d' « idiosyncrasie », ou d'hypersensibilité individuelle (Seifert, King, Tobias et Kroner,

Eggleston et Hatcher). Nous avons longuement étudié ces différences individuelles chez l'animal (v. p. 17) Elles existent sûrement chez l'homme à un degré très prononcé (1).

En résumé, la pathogénie des accidents mortels de l'anesthésie locale est complexe. L'étude approfondie des cas particuliers au point de vue clinique et nécropsique permet souvent de dépister une cause étrangère à l'anesthésie.

Nous n'avons finalement retenu que 36 cas de mort, dont 15 seulement avec autopsie, où l'anesthésie a été pratiquée suivant les règles, sans que, d'après les renseignements donnés, une explication plausible de l'accident puisse être fournie.

1. Certains auteurs nient l'idiosyncrasie en clinique et prétendent qu'il y a toujours eu un fait anormal pour motiver l'accident. Ils expliquent ainsi qu'une dose, qui a une première fois causé une intoxication, puisse être supportée sans incident lors d'une deuxième application (Falk, Braun).

CINQUIÈME PARTIE

Mortalité. Indications et contre-indications de l'anesthésie locale.

MORTALITE COMPAREE DE L'ANESTHÉSIE LOCALE ET DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Pour pouvoir l'établir avec précision, il faudrait avoir des statistiques portant sur un nombre considérable d'interventions, comprenant toutes celles pour lesquelles se pratiquent des anesthésies locales ou générales. Cette statistique manque. Examinons les indications qu'on trouve dans la bibliographie pour les deux modes d'anesthésie.

Pour l'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE, il y a lieu de considérer séparément les différents produits en usage. Ils comportent un risque différent.

D'après Forgue et Basset, les chiffres indiqués sont :

Pour le chloroforme :

Gurlt.....	1	cas de mort sur	2.000
Poulsen.....	1	—	2-3.000
Lexer.....	1	—	2-3.000
Kiel.....	1	—	4.000

Pour l'éther :

Babcock.....	1	—	500
Gurlt.....	1	—	5.000
Orinsky.....	1	—	23.000
Mayo.....	1	—	60.000

Pour les autres anesthésiques, réputés comme étant plus ou moins sans danger, le protoxyde d'azote a causé par

exemple d'après le rapport américain de 1921, 37 accidents mortels chez un seul observateur, et Mc Cormick (cité par King) a pu réunir 163 cas de mort aux Etats-Unis.

Une série d'accidents mortels dus au chlorure d'éthyle a été également rapportée (V. par exemple Courtois-Suffit et Bourgeois).

Il semble actuellement admis par la plupart des auteurs que le chloroforme est de beaucoup le plus dangereux des anesthésiques généraux. Leriche classe les anesthésiques généraux d'après leur toxicité de la façon suivante : chloroforme, éther, chlorure d'éthyle, protoxyde d'azote. Mais il ajoute que la technique de l'emploi des deux premiers est relativement facile, tandis que pour les deux derniers, un anesthésiste averti est nécessaire.

Cette remarque est capitale, et on peut dire que le risque global de l'anesthésie générale dépend d'une façon très considérable de la technique. C'est pourquoi dans les grands services chirurgicaux, on cherche de plus en plus à avoir des anesthésistes spécialisés.

Pour l'ANESTHÉSIE LOCALE, nous ne possédons aucune statistique utilisable. Il est impossible de savoir à quel nombre de cas opérés correspond le nombre d'accidents mortels que nous avons réunis. C'est en tout cas un nombre énorme.

En effet, l'anesthésie locale est maintenant employée dans de grandes proportions. Sans parler de l'oto-rhino-laryngologie, de la stomatologie et de l'ophtalmologie, où elle est presque partout la méthode courante (même en Amérique, d'après l'enquête de 1923), elle a gagné également la faveur des autres chirurgiens. D'après Braun (p. 207), elle était utilisée en 1912 dans plus de 50 % des opérations dans deux grands services chirurgicaux allemands. Leriche, en 1925 indique 372 anesthésies locales sur 791 interventions.

En l'absence d'éléments statistiques suffisants, on est donc obligé de se baser sur des appréciations qui peuvent être plus ou moins fondées.

En général, les auteurs sont d'accord pour dire que c'est

l'anesthésie générale qui comporte la plus forte mortalité (Luc, Braun, Härtel, Talkowsky, King).

Il faut d'ailleurs relever à ce propos que, dans le grand public médical, on ignorait presque généralement jusqu'il y a peu de temps, le danger de mort de l'anesthésie locale, tandis que presque tous les chirurgiens ont assisté à des accidents de l'anesthésie générale. Beaucoup de grands services chirurgicaux, où on utilise couramment l'anesthésie locale, n'ont jamais eu le moindre ennui ; ainsi le Comité Américain (1923), cite le cas d'un établissement où on a pratiqué 6.000 opérations dentaires à la procaïne à 2 % sans voir le moindre incident ; et Fischer donne une statistique, où, sur 15.000 cas où il a utilisé la novocaïne, il n'a jamais vu la moindre intoxication. Plusieurs rhinologistes ont donné des renseignements analogues à M. Canuyt. La rachianesthésie semble comporter une mortalité supérieure à l'anesthésie locale ; d'après Forgue et Basset, elle serait de 0,08 %.

INDICATIONS

Il y a un certain nombre d'opérations pour lesquelles l'anesthésie locale est presque partout reconnue comme étant la méthode de choix.

Ce sont d'abord les interventions nasales, pharyngées et laryngées. Suivant Leriche, il faut ajouter les interventions sur le crâne, sur la paroi abdominale, sur le thorax.

Lundgren la considère comme formellement indiquée dans les goitres toxiques.

Elle est employée par presque tous les chirurgiens dans les petites interventions superficielles (petites tumeurs, petits traumatismes, etc). Là comme ailleurs, elle a l'avantage de supprimer un aide.

Nous pensons que l'anesthésie locale doit être employée partout où il n'y a pas de contre-indication.

CONTRE-INDICATIONS

En présence de la tendance qu'ont certains chirurgiens d'étendre démesurément le champ de l'anesthésie locale, plusieurs auteurs se sont appliqués à lui fixer ses limites, pour lui éviter le discrédit que ces abus pourraient lui valoir.

Nous distinguerons des contre-indications provenant du malade, qui peuvent être dues à des causes générales ou locales, et des contres-indications en rapport avec la méthode d'anesthésie et l'anesthésiste.

Contre-Indications générales

Certains malades ont des dispositions psychiques telles qu'il n'est pas indiqué de les opérer sous anesthésie locale, car leurs réactions gênent souvent considérablement l'opérateur, et la peur que leur inspire l'acte opératoire est susceptible de provoquer des accidents (v. plus haut).

Nous pensons que les contre-indications provenant de l'état général ne peuvent être que relatives, étant donné qu'il n'est pas démontré qu'aucun autre mode d'anesthésie lèse moins les différents organes. Chez ces sujets fatigués, cachectiques, présentant des lésions organiques graves, alcooliques, âgés, l'opération ne devra être pratiquée que lersqu'elle sera indispensable, et l'anesthésie locale sera faite en multipliant les précautions.

Chez les épileptiques (Eves), et chez les tabétiques (Läwen) l'éther serait préférable à l'anesthésie par la novocaïne, vu leur sensibilité à ce produit (?). Il faudra user de l'adrénaline avec circonspection, ou la supprimer si possible chez les cardiaques, les basedowiens, les diabétiques, les hypertendus et les femmes enceintes.

Que faut-il penser de l'ANESTHÉSIE LOCALE CHEZ LES ENFANTS ?

Beaucoup d'auteurs ont écrit que la cocaïne était très

dangereuse chez les enfants, souvent sans en avoir une grande expérience. Il est certain qu'il faut prendre chez eux les précautions particulières, et surtout comme on le fait pour les autres médicaments, adapter la dose à leur âge. Il nous semble bien que c'est la méconnaissance de cette règle qui a été la cause de 3 des 7 accidents mortels que nous signalons. L'anesthésie locale est couramment utilisée en France, même pour les nourrissons par Rocher, à l'étranger par Farr, Nuzzi, Härtel, Ruprecht et Leshure (cit. par Freudenthal), Amersbach, Braun (1).

L'influence psychique exercée sur l'enfant par une personne ayant sur lui l'autorité nécessaire, aura beaucoup d'importance (Rocher, « psychic anesthesist » des Américains). Kredel recommande pour les nourrissons de les laisser jeûner quelques heures avant l'opération, puis de leur donner le biberon au moment de l'anesthésie. Quelquefois, ils s'endorment alors pendant l'opération. Les interventions de chirurgie infantile pour lesquelles l'anesthésie locale est la plus indiquée sont celles pour bec-de-lièvre, gueule de loup, torticolis, empyème, et les interventions oto-rhino-laryngologiques.

Contre-Indications locales

Beaucoup d'auteurs rejettent l'anesthésie locale par infiltration lorsqu'ils ont affaire à un champ opératoire infecté (Härtel, Dachmann, Takats). Il faut être très réservé avec les injections urétrales de cocaïne, lorsqu'on soupçonnera une plaie. Les tumeurs malignes ne peuvent être une contre-indication que dans des cas spéciaux. Sauerbruch (cit. Braun) considère comme une faute de pratiquer des opérations intra-thoraciques sous anesthésie locale, la plèvre pouvant être le point de départ de réflexes mortels.

1. Pacaud (cité par Lewin), signale le cas d'un enfant de 8 mois, qui a supporté 0 gr. 8 de cocaïne.

Contre-indications provenant de la méthode et de l'anesthésiste.

Härtel, grand partisan de l'anesthésie locale, dit qu'il est préférable de recourir à une courte anesthésie générale à l'éther ou au chlorure d'éthyle, plutôt qu'à une anesthésie régionale très compliquée. Braun veut éliminer les anesthésies régionales pour lesquelles on s'approche trop des trous invertébraux et des méninges. Toutes les méthodes très compliquées d'anesthésie régionale doivent être réservées à ceux qui sont parfaitement au courant de leur technique ; elles constituent, dans des mains inexpérimentées, un danger bien plus grand qu'une anesthésie générale bien conduite.

En résumé, il faudra utiliser les différentes anesthésies localisées chaque fois que leur emploi ne présente pas plus d'inconvénients qu'un autre procédé. Une certaine souplesse dans les indications de l'anesthésie, dans les limites que nous avons indiquées, ne peut qu'être utile au malade.

* * *

SIXIÈME PARTIE

Traitement prophylactique et curatif.

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Les mesures destinées à éviter l'accident mortel seront prises pendant la période préopératoire, et au moment de l'anesthésie (technique).

1°. — Mesures préopératoires.

a) *Examen préopératoire.*

Etant donné que l'anesthésie locale doit être considérée jusqu'à nouvel ordre comme le mode d'anesthésie mettant les différents organes le moins à contribution, des lésions organiques constatées ne pourront jamais constituer une contre-indication absolue (v. p. 142).

Un examen général attentif devra être pratiqué, particulièrement chez tous les sujets âgés ou suspects pour une raison quelconque au point de vue de leur état général en prêtant une attention spéciale à l'état de leur cœur, de leur foie, et de leurs reins.

b) *Médication préanesthésique.*

On a préconisé l'emploi de toute une série de médicaments à titre prophylactique, pour prévenir les inconvénients éventuels de l'anesthésie locale. Nous parlerons :

Des médicaments ayant une action directe sur le système nerveux (opiacés, hypnotiques) ;

Des cardiotoniques ;

De différents autres médicaments.

Opiacés et hypnotiques.

La *morphine* est la plus couramment employée. Recommandée par Luc, Siebenmann, Saint-Clair Thomson, elle, et des produits équivalents comme le pantopon, semblent actuellement encore très en faveur, surtout combinés à d'autres médicaments.

L'association avec la scopolamine est très en faveur (Braun, Rost, Blegvad, Amersbach) à la dose de 0 gr. 01 de morphine avec 0,0002 à 0,0005 gr. de scopolamine. D'autres auteurs préconisent l'association avec l'hyosine (Harris et Simpson) et avec le somnifène (Aimes).

Enfin King étudie en détail l'action synergique du sulfate de magnésium, de la morphine et de la novocaïne, et préconise l'emploi de ce mélange. Il injecte à ses malades 3 heures avant l'opération, 2 cc. de sulfate de magnésium à 50 % + 1/8 grain (= 0 gr. 008) de morphine + une petite quantité de novocaïne à 2,5 % dans les muscles et répète cette injection 2 à 3 fois suivant la manière de réagir des individus. Cette préparation permettrait l'opération avec des doses minimes d'anesthésique.

Il faut distinguer chez ces auteurs trois sortes de préoccupations très différentes :

1° Certains cherchent à obtenir un état de somnolence accentué, qui permette d'opérer avec un minimum d'anesthésie locale, par exemple Aimes et King. Ceci correspond à une méthode très spéciale, intermédiaire entre l'anesthésie locale et certaines tentatives d'anesthésie générale par injection intra-veineuse, par le somnifène par exemple, et qui sont reconnues comme n'étant pas sans danger. A proprement parler, ce ne sont plus des opérations sous anesthésie locale.

2° D'autres escomptent un antagonisme dans l'action générale des anesthésiques locaux et de la morphine. Il est pos-

sible que cet antagonisme existe dans certaines conditions expérimentales.

Mais différents expérimentateurs ont vu au contraire une action nocive de cette association, surtout au point de vue de la respiration, dès qu'ils forçaient un peu la dose de morphine (Hatcher, Pradal).

3° Enfin quelques-uns cherchent uniquement à calmer par la morphine l'appréhension des malades. Dans l'état actuel de la question, c'est la seule indication que nous devions retenir ; et il est certain que, chez ces malades, les opiacés sont susceptibles de rendre les plus grands services, sans qu'il soit nécessaire d'administrer des doses exagérées.

Le *véronal* (barbital des Américains), a été préconisé. Leshure, Williams recommandent son emploi systématique, dans les heures qui précèdent l'opération, à la suite des recherches expérimentales de Tatum, Atkinson et Collins. Il semble très utile d'en donner la veille de l'anesthésie pour procurer un sommeil calme au malade (Hirsch).

Cardiotoniques.

Ils seront indiqués chez tous les malades tant soit peu douteux au point de vue de la valeur fonctionnelle du cœur. Reclus donnait systématiquement du café noir avant l'opération. Hatcher et Eggleston ont expérimenté l'ouabaïne avec succès sur le chat.

Autres médicaments.

Karl Mayer préconise le *chlorure de calcium* (4 fois la dose de cocaïne employée). Son action prophylactique n'aurait pas été constatable dans les expériences de Weiss (cit. Rapport Américain, 1923).

Delbet donne à tous ses opérés un verre de lait, additionné de 20 gr. de sirop de sucre et de 1 gr. 12 de *chlorure de magnésium*.

Enfin, Nielssen et Higgins affirment que la *pituitrine*, donnée préventivement, combat énergiquement l'action générale de la cocaïne, et Sallinger, de Chicago, vante son application avant les interventions oto-rhino-laryngologiques.

En résumé, il semble utile de calmer l'excitation nerveuse de certains sujets par des opiacés ou des hypnotiques, et, par un traitement approprié, de préparer ceux qui sont suspects au point de vue cardiaque.

Le calcium et la pituitrine semblent être intéressants, mais cela demande confirmation.

c) Autres dispositions préopératoires

Il paraît très important d'hospitaliser, dans la mesure du possible, les malades devant subir une opération sous anesthésie locale. Cela leur permet en particulier de s'habituer à l'atmosphère de la maison de santé ou de l'hôpital ; on peut aussi leur fait subir les examens nécessaires, et se rendre compte de leurs réactions psychiques.

Faut-il les laisser à jeun ? Beaucoup de chirurgiens ayant pris l'habitude de faire jeûner les malades qui doivent être soumis à l'anesthésie générale appliquent par analogie la même règle à ceux qui doivent subir l'anesthésie locale. Luc conseillait de faire prendre un repas léger 2 heures avant l'opération. Il nous semble préférable de laisser à jeun les sujets qui doivent subir une opération sur le pharynx, larynx, œsophage, etc. Comme Hirsch le fait remarquer, des vomissements déclenchés par les manœuvres sur l'arrière-gorge fatiguent le patient davantage que le jeûne, et gênent l'opérateur. Dans d'autres cas, il peut y avoir avantage à nourrir modérément les malades.

Eves et King recommandent, chez les sujets suspects d'avoir une sensibilité exagérée aux anesthésiques, de faire précéder l'anesthésie proprement dite, de l'injection d'une petite dose pour observer les réactions. M. Canuyt a l'habitude de *tâter la susceptibilité du malade*, en commençant l'anes-

thésie locale proprement dite par l'application d'une petite quantité d'anesthésique, puis d'attendre quelques minutes pour observer les réactions.

2°. — Mesures à prendre au moment de l'anesthésie (Technique)

La dose

Les opinions des auteurs concernant les doses-limites au-dessous desquelles on peut se considérer à l'abri des accidents sont assez discordantes.

Pour la *cocaïne* en injection, on trouve dans la bibliographie les chiffres suivant : Landerer : 0 gr.01, Lépine : 0,02, Wölfler : 0,02-0,05, Kocher : 0,1,Reclus : 0,2,Gluck : 0,2-0,3. Quant à l'anesthésie en surface par la cocaïne, les auteurs restent en général dans le vague en ce qui concerne la dose permise. Pour l'urètre, Marion emploie jusqu'à 0 gr. 80 de cocaïne ; Moran l'utilisant d'une façon habituelle, ne dépasse pas 0 gr. 30.

La toxicité de la *novocaïne* a longtemps été considérée comme négligeable, pour les doses qu'on peut être amené à utiliser pour l'anesthésie locale. Aussi les auteurs sont-ils d'une grande libéralité à l'égard de ce produit. Axhausen (cit. Braun) injecte jusqu'à 170 et 200 cmc. de la solution à 1 % de novocaïne avec adjonction d'adrénaline. Braun dit utiliser d'une façon courante 100, 200 et même 250cc. de la solution à 1/2 % + des petites quantités de solution à 1 %. Kroenig et Siegel (cit. Pauchet,Sourdat et Labat) ont été jusqu'à injecter la dose impressionnante de 330 cc. à 1/2 %, qui correspondent à 1 gr. 65 de novocaïne. Pauchet emploie 200 à 250 cc. à 1/2 %. Il considère comme imprudent de dépasser 125 cc. à 1 %.

Depuis qu'on connaît mieux les intoxications par les différents anesthésiques,les auteurs ont cherché de plus en plus

à diminuer les doses, particulièrement en Amérique, où de grands efforts ont été faits dans ce sens.

Le problème se présente différemment, selon qu'on considère l'anesthésie en surface ou l'anesthésie en injection.

Dans l'*anesthésie en surface* du nez, et du larynx surtout on procède en général par applications successives et répétées. On peut contrôler l'anesthésie par l'abolition des réflexes et les sensations du malade, et on continue jusqu'à ce que l'anesthésie soit suffisante. Cependant le Comité Américain a insisté à plusieurs reprises pour qu'on mesure exactement d'avance la quantité d'anesthésique qu'on veut utiliser. Il fixe la quantité de cocaïne permise pour le nez à 10-15 minims (0,66-1 cc.) à 10 %. Il ajoute, il est vrai, que cette dose pourra être dépassée, mais on devra savoir alors qu'on est sur un terrain dangereux.

Dans l'*anesthésie par injection* au contraire, on introduit une quantité connue d'anesthésique d'une façon définitive dans l'organisme. Il paraît indiqué de se fixer d'avance une limite à ne pas dépasser. Est-il possible, comme le veut le Comité Américain, de l'abaisser par exemple pour l'amygdalectomie à 1 à 3 cc. de novocaïne à 1/2 % (après badigeonnage avec une petite quantité de cocaïne, et adjonction de 0,1 mg. d'adrénaline à la novocaïne) ? Nous pensons que beaucoup de spécialistes ne se sentiront pas capables de faire une bonne anesthésie des deux amygdales avec cette quantité de solution.

Il est certain qu'on diminuera considérablement les risques d'accidents en diminuant à ce point les doses.

Il ne semble pas que même l'emploi de doses minimes mette à l'abri des accidents, ainsi que notre statistique semble le montrer. Vu d'autre part la rareté relative de ces accidents il ne nous paraît pas utile de rétrécir le champ de l'anesthésie locale au point où l'obligerait la limitation excessive et rigoureuse des doses.

Ceci n'empêche pas que la réduction aussi importante que possible de la dose, dans chaque cas individuel et dans la

mesure où le permet le but anesthésique, doit rester la précaution la plus urgente à prendre, car c'est la dose absolue qui, expérimentalement, commande le plus directement l'apparition et la gravité de l'intoxication. L'économie devra être la préoccupation de tous ceux qui pratiquent des anesthésies locales.

Il paraît prudent de ne pas dépasser 1 gramme de novocaïne en injection, et 1 gramme de cocaïne en application en surface sur les muqueuses des voies respiratoires et 0 gr. 30 dans l'urètre.

La concentration.

Il y a grand intérêt à utiliser pour l'anesthésie locale, des solutions aussi peu concentrées que possible. C'est le meilleur moyen de réduire la dose absolue, facteur prépondérant, comme nous l'avons vu.

L'idée classique, défendue entre autres par Reclus et Braun, et plus récemment par Canuyt, que la concentration exagérée explique une grande partie des accidents anesthésiques, est donc en elle-même parfaitement justifiée. C'est ainsi qu'il est facile de voir, en recalculant par exemple les doses de cocaïne injectées dans les cas où il y a eu « erreur fatale » (v. p. 77) qu'elles expliquent largement à elles seules les accidents.

Le problème se résume ainsi : Quelle est pour chaque cas spécial la concentration minima suffisante pour une bonne anesthésie ? (1) ; là-dessus les opinions varient forcément dans certaines limites.

La cocaïne. — Pour la cocaïne en injection, après les fortes concentrations du début, on est arrivé rapidement à celles de 1/2 à 1 % (Reclus, Braun). Rocher l'emploie encore actuellement chez les enfants à 1/300.

1. Il nous paraît impossible de dire, vu le manque absolu de connaissances précises, que telle concentration est « dangereuse » dans tel cas. Plus la solution sera concentrée, plus elle sera dangereuse, parce qu'on risquera d'introduire plus d'anesthésique pour anesthésier le même territoire.

En ce qui concerne son application en surface, des concentrations variables semblent nécessaires suivant les différentes muqueuses.

En oto-rhino-laryngologie, la plupart des spécialistes s'en tiennent à des solutions de 5 à 10 %. Le Rapport Américain de 1923 recommande 5 % pour la bouche et le cavum, 10 % pour le nez. Beaucoup de spécialistes considèrent que, pour le larynx, 20 % sont quelquefois nécessaires (Braun, Hirsch). A la clinique oto-rhino-laryngologique de Strasbourg, on utilise depuis des années la solution à 5 % pour toutes les anesthésies par imbibition avec de bons résultats.

Pour l'urèthre, Marion a préconisé ces dernières années la solution à 4 %. Chevassu et Rathery conseillent de ne pas dépasser 2 %. Braun estime 1 % suffisant.

Pour de grandes surfaces absorbantes, telles des articulations, le péritoine, l'hydrocèle, etc., Braun conseille de descendre au-dessous de 1 %.

La novocaïne. — Les Américains conseillent de ne pas dépasser 1 % en injection. Ils considèrent, avec beaucoup d'auteurs, 1/2 % comme suffisant dans la majorité des cas pour l'anesthésie par infiltration. Ils signalent que dans un grand service chirurgical, on se sert couramment de 0,2 à 0,25 %, avec le seul inconvénient d'avoir quelquefois des anesthésies peu durables. Duverger préconise 4 % pour l'anesthésie régionale en ophtalmologie. M. Canuyt se servait autrefois de la solution à 4 % pour l'anesthésie régionale, et à 1 % pour l'anesthésie par infiltration. Actuellement il a supprimé dans son service la solution à 4 % et il obtient des anesthésies parfaites en employant pour tous les modes d'anesthésie par injection la solution à 1 %.

La novocaïne est peu employée pour l'anesthésie en surface. Chevassu et Rathery la recommandent à 2 % pour l'anesthésie de l'urètre.

Les autres succédanés. — Leur mode d'emploi est beaucoup moins fixé. Le Comité Américain (1923) recommande de ne pas dépasser 2 % pour l'apothésine et pour la butyne.

Hirsch emploie la tutocaïne à 5 % pour l'anesthésie des muqueuses.

Le mode d'administration.

Nous avons étudié en détail p. 110 les dangers respectifs de chaque mode d'administration. En résumé, il faut retenir :

Sur les muqueuses du nez, du larynx et du pharynx, il semble que le badigeonnage soit le procédé le plus sûr du point de vue danger d'intoxication, surtout si on exprime bien les tampons (Brünings). Les autres procédés (pulvérisations, applications de mèches dans le nez), sont préconisés par Le Mée, Loebell, en raison de la comodité de leur application. Ils sont plus dangereux.

Dans l'urètre, le Comité Américain de 1923 recommande de ne pas user de la cocaïne dans les cas de stricture, et surtout lorsqu'il y a suspicion de plaie. C'est une voie qui demande en tous cas des précautions toutes spéciales.

Quant aux anesthésies régionales compliquées (paravertébrale, sacrée, des splanchniques), il y a lieu de les considérer comme des méthodes d'exception, réservées aux chirurgiens qui y sont particulièrement entraînés (V. aussi à ce sujet le récent travail de Hortolomei, présenté par Duval à la Société de chirurgie de Paris).

Rythme de l'administration.

Il faut considérer comme un principe fondamental que l'anesthésie locale doit être faite sans aucune précipitation, que les injections surtout doivent être poussées lentement, et en laissant du temps entre elles. Laurens a signalé ce fait, et presque tous les auteurs qui se sont intéressés à ces questions conseillent d'y veiller. M. Canuyt insiste d'une manière toute particulière sur ce point.

Cette manière de faire présente des avantages au point de vue risque d'intoxication, ainsi que le montre l'expérimentation (v. p. 36), et permet également de tâter le terrain, de

s'arrêter à la moindre alerte, et de faire le nécessaire avant qu'il ne soit trop tard.

Lorsque au cours de l'anesthésie d'une amygdale on remarque de petits signes d'intolérance, il peut être indiqué d'enlever cette amygdale avant d'anesthésier l'autre, en vue de fractionner les doses.

Le choix de l'anesthésique.

L'expérimentation montre que la cocaïne est le plus toxique des anesthésiques. Nous noterons à titre d'indication, qu'elle a causé le plus de cas de mort (v. p. 115).

Tous ceux qui se sont occupés ces dernières années des dangers de l'anesthésie locale sont unanimes à la rejeter pour l'anesthésie par injection.

Pour l'anesthésie des muqueuses, on est moins d'accord. Beaucoup d'oto-rhino-laryngologistes ont conservé la cocaïne, en faisant valoir les excellentes conditions qu'elle crée à l'opération, même sans adjonction d'adrénaline. Mayer, Blegvad et Canuyt ne la condamnent pas pour cet usage. Tout récemment Bruck a encore pris sa défense, et a contesté en particulier que son emploi puisse donner lieu au cocaïnisme. Les urologistes ont beaucoup discuté cette question. En France, Marion et plus récemment Moran, se sont faits les défenseurs de la cocaïne.

Pour la remplacer par des succédanés considérés comme moins toxiques qu'elle, et aussi un peu dans un but social, en vue de la lutte contre le cocaïnisme, beaucoup ont cherché à faire disparaître complètement la cocaïne de l'arsenal thérapeutique.

Minchew, qui, tout récemment, a encore recommandé d'être prudent avec la cocaïne, fait observer avec raison qu'il ne faut pas, dans le désir légitime de mieux faire, se laisser imposer par tout représentant de maison pharmaceutique qui passe, un autre produit pour l'anesthésie locale. Si on se met à remplacer la cocaïne, dont on a l'habitude, par un succé-

dané nouveau, il faut qu'il soit bien sérieusement prouvé qu'il a des avantages sur elle. Or il suffit de se reporter à notre tableau pour voir que la plupart d'entre eux ont, malgré leur usage peu répandu, donné déjà lieu à des accidents mortels.

Ces réserves faites, il est légitime d'utiliser les produits dont une étude pharmacologique complète, suivie d'essais cliniques faits par des praticiens compétents, ont montré les qualités (1). Pour cette question nous renvoyons à notre chapitre : Succédanés, p. 61.

Nous pouvons nous résumer en disant : Il semble que, jusqu'à nouvel ordre, la novocaïne doive être considérée comme l'anesthésique idéal pour injection. Pour l'anesthésie en surface, beaucoup restent fidèles à la cocaïne ; plusieurs produits nouveaux paraissent intéressants, mais doivent être employés avec les mêmes précautions qu'elle ; car, dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut envisager une anesthésie locale sans un risque plus ou moins grand d'intoxication.

L'adrénaline

Nous avons étudié dans la partie expérimentale, p. 48, les effets toxiques de l'adrénaline ; p. 119, nous avons vu en détail ce qu'il fallait penser du danger que comporte son emploi au point de vue action générale.

Nous pensons que, là encore, la discussion doit porter essentiellement sur la quantité nécessaire.

Anesthésie par injection. — Certains chirurgiens se passent complètement d'adrénaline pour l'anesthésie en infiltration à la novocaïne. Alanson Weeks et Le Roy Brooks procèdent ainsi en chirurgie générale. Hautant (communication verbale) fait ses anesthésies au niveau du cou à la novocaïne sans adrénaline.

1. Presque tous les succédanés nécessitent, pour l'utilisation sur la muqueuse nasale, par exemple, l'adjonction de fortes quantités d'adrénaline, ce qui est considéré par beaucoup comme un inconvénient.

La majorité des chirurgiens ne veut pas se passer de l'admirable exsanguité du champ opératoire que donne cet alcaloïde. Quelle dose totale peut-on employer sans risque ? Laurens et Pauchet la fixent à 25 gouttes, Hirsch à 30 gouttes, le Comité Américain à 1 mg., donc environ 20 gouttes de la solution au 1/1000°.

Pour l'*anesthésie en surface*, la question est un peu différente. Il est difficile de se passer d'adrénaline pour certaines interventions nasales, surtout si on emploie les succédanés de la cocaïne.

Beaucoup de rhinologistes s'en servent sans compter, espérant, par le « barrage » qu'elle établit, diminuer même les risques d'intoxication (v. p. 122).

Le Comité américain (1923) conseille de s'en tenir dans le nez à 10 minims (0 cc. 66) de solution au 1/1000e, en attendant de nouvelles recherches sur cette question.

Il nous paraît très difficile, à l'heure actuelle, de nous prononcer sur ce point. Il nous semble raisonnable de ne pas inonder les muqueuses de solutions concentrées d'adrénaline. En pratique, il semble que la dose d'une à deux gouttes d'adrénaline au millième par cmc. de solution de cocaïne donne dans le nez une réaction suffisante des muqueuses.

Chez les hypertendus et les hyperthyroïdiens, des précautions particulières paraissent indiquées.

Il est utile d'employer une adrénaline de bonne qualité, ainsi qu'on en trouve maintenant couramment dans le commerce. Il faut ajouter l'adrénaline extemporanément aux solutions anesthésiques, et les conserver à l'abri de la lumière. Toutes ces recommandations sont nécessaires, car l'adrénaline est très fragile et devient facilement inactive.

En résumé, il faut être prudent avec l'adrénaline en injection. Pour l'anesthésie en surface, on peut être moins rigoureux, mais là encore, il n'y a aucune raison de faire des excès.

La position du malade

Reclus a déjà insisté sur le fait que la position assise favorise les incidents anesthésiques. Avec lui, plusieurs auteurs attribuent à cette position la fréquence des syncopes survenant au cours des interventions en oto-rhino-laryngologie. Les Américains y ont de nouveau insisté, en faisant remarquer que la position horizontale, par le relâchement musculaire qu'elle permet, met le malade en meilleure condition pour résister au poison.

M. Canuyt a adopté depuis longtemps la position horizontale, position couchée sur le dos, tête fortement relevée pour les opérations nasales, et a effectivement remarqué que les incidents sont devenus tout à fait exceptionnels.

Autres points techniques

Ce n'est pas ici la place de discuter les avantages des différentes manières de présenter et de stériliser les agents anesthésiques.

Quelle que soit la forme sous laquelle on les conserve, tablettes ou solutions, flacons ou ampoules, il faut veiller soigneusement à ce que les solutions soient stériles et chimiquement pures ou moment où on les utilise. Or la stérilisation est rendue délicate en raison de la fragilité de la cocaïne, de la novocaïne et surtout de l'adrénaline.

Elle nécessite donc des précautions toutes spéciales, et a d'ailleurs suscité de nombreux travaux.

On admet couramment que les solutions stérilisées imprudemment ou détériorées sont plus toxiques que les autres. Il n'y a d'indication précise en faveur de cette assertion que pour la cocaïne, qui peut contenir de l'isatropylcocaïne, poison du cœur d'après Liebreich (1).

1. Langecker a examiné récemment à ce point de vue la toxicité du mélange novocaïne-adrénaline. On sait que ce mélange devient très

Partout où on pratique à la fois des anesthésies en surface et des anesthésies par injection, il est indispensable de prendre des précautions, très simples d'ailleurs, pour éviter les erreurs de solutions. A la clinique oto-rhino-laryngologique de Strasbourg, la cocaïne est colorée en rose, la novocaïne est présentée en ampoules, l'adrénaline en flacons stériles.

Il est utile de surveiller étroitement le malade pendant l'opération particulièrement au point de vue de sa pression artérielle (Czermak, Andreiew). Carlton indique qu'à la clinique Mayo, une personne spéciale prend à intervalles réguliers la tension artérielle du sujet qu'on est en train d'opérer. Là où ce sera possible, cette façon de faire sera très utile, car la chute de la pression est l'indice le plus sûr d'une complication imminente.

TRAITEMENT CURATIF DES ACCIDENTS

En présence de troubles généraux survenant au cours ou à la suite d'une anesthésie locale, il faut être prêt à prendre les mesures nécessaires pour les combattre. Dans la plupart des services chirurgicaux, on suit des règles précises et fixées d'avance lorsqu'un incident survient au cours d'une anesthésie générale; mais il semble bien qu'on soit presque toujours absolument désemparé en présence d'un accident sérieux au cours d'une anesthésie locale.

Dans le nombre des manœuvres thérapeutiques exécutées dans les cas rapportés, il y en a toute une série qui paraissent contre-indiquées, soit parce qu'elles sont inefficaces (et font

rapidement jaune. L'injection à la souris de solution jaune a montré qu'elle était plus toxique par voie sous-cutanée, mais qu'elle avait la même toxicité que le mélange fraîchement préparé lorsqu'on injectait dans le péritoine. Elle se comporte donc comme une solution de novocaïne sans adrénaline (v. p. 42). L'auteur conclut de ses expériences que la novocaïne laissée en présence de l'adrénaline a le pouvoir de la rendre inactive. Cela vient à l'appui de la règle donnée p. 156, de n'ajouter l'adrénaline à la solution anesthésique qu'au moment de l'emploi.

par conséquent perdre du temps, or la précocité du traitement est la première condition de réussite), soit parce qu'elles peuvent être nuisibles.

Lorsque des troubles généraux surviennent pendant qu'on pratique l'anesthésie, il faut commencer par arrêter immédiatement l'introduction du poison ; mettre le malade en position horizontale ou légèrement déclive et l'observer. On reconnaîtra l'accident adrénalinique à l'action cardiaque accélérée et à l'hypertension. En général le malade ira très rapidement mieux, et on pourra continuer *prudemment* l'anesthésie. Il en sera de même lorsqu'on sera en présence d'un incident de nature psychique que la position déclive et une compresse froide sur le front feront très rapidement disparaître.

Il faudra être beaucoup plus sur ses gardes si l'incident survient quelque temps après l'anesthésie. En effet, si la douleur opératoire (en cas d'anesthésie insuffisante), peut encore causer des « évanouissements », sans importance, les malaises passagers dus à l'adrénaline sont très rares à cette période, car nous avons vu que cette substance n'agit qu'au moment de son introduction.

Une fois l'incident reconnu sérieux, une vieille habitude veut qu'on exécute l'opération aussi vite que possible, pour évacuer l'anesthésique. Quelques-uns lavent la plaie au tanin (Amersbach).

Cette manière de faire ne peut se défendre que lorsque l'opération est exécutée très rapidement, car son utilité n'est nullement démontrée. Il est beaucoup plus urgent de se mettre immédiatement à combattre l'intoxication.

Il ne semble pas qu'on connaisse actuellement de véritables antidotes des anesthésiques locaux (1). On en est donc réduit à soutenir l'organisme dans sa lutte contre le poison,

1. Il n'est pas possible de se prononcer d'une façon catégorique au sujet du chlorure de calcium (v. p. 147). Notons cependant que Fanry (cit. Blegvad) aurait arrêté une intoxication grave par la cocaïne à l'aide d'une injection intra-veineuse de 2 cc. de chlorure de calcium.

Nous avons vu que le danger de l'intoxication par les anesthésiques locaux réside en premier lieu dans la paralysie respiratoire, et seulement en second lieu dans la syncope cardiaque. Ce sont donc les différents moyens capables de soutenir la respiration qui se placent au premier rang de nos possibilités thérapeutiques.

Thérapeutique respiratoire.

La *respiration artificielle* est capable de sauver à elle seule des malades gravement intoxiqués ; témoin l'observation de Bohne : Un confrère présentait, après application de 0 gr. 75 de cocaïne dans le nez, une intoxication grave, caractérisée par des syncopes respiratoires. Ces syncopes sont encore survenues après 27 heures de respiration artificielle, chaque fois qu'on a voulu arrêter celle ci. Le malade a pu finalement être sauvé, grâce à la prolongation de la respiration artificielle. Des guérisons analogues sont rapportées par Legrand (cit. Braun) après 5 heures, et par Soupault après 3/4 d'heure de respiration artificielle. Chez ce dernier auteur, il s'agissait de novocaïne.

Des travaux récents étudient le traitement des syncopes respiratoires diverses, en particulier celles survenant au cours des anesthésies générales. Ils montrent l'utilité de l'inhalation d'*acide carbonique*, dont l'accumulation dans le sang constitue une puissante excitation pour le centre bulbaire (V. au sujet de ces faits, connus de tous les physiologistes, les travaux de Yandell Henderson, en particulier ses récentes publications *The physiology of respiration in practical application.*, *Brit. Med. J.*, 1925 et 1926). Cette méthode est d'application courante en Amérique. Hatcher et Eggleston, ainsi que le Comité Américain 1923, recommandent dans les cas d'accidents graves par anesthésie locale, l'inhalation d'un

mélange contenant 95 % d'oxygène et 5 % d'acide carbonique (1).

Les agents médicamenteux à action stimulante puissante sur le centre respiratoire, sont intéressants à employer. Le plus indiqué paraît actuellement être la *Lobéline*, dont l'action a encore été récemment étudiée par Schwartz, et qui est employée pour combattre les syncopes respiratoires au cours des anesthésies générales (2).

Etant donné l'importance de la respiration, il faut écarter les agents susceptibles de l'influencer défavorablement, en particulier la morphine et le chloroforme.

La morphine avait été recommandée par Mosso pour combattre l'intoxication par la cocaïne. Nous avons cité p. 147, les auteurs qui, au contraire, ont vu expérimentalement une influence nocive sur la respiration. Après ces constatations, il semble qu'on ne puisse que suivre le Comité Américain (1923), qui recommande énergiquement de ne pas employer la morphine, en citant des cas où elle a nettement contribué à aggraver la situation.

Il en est de même pour le chloroforme, recommandé autrefois, en particulier par Dogiel.

Thérapeutique circulatoire.

Le cœur s'arrête généralement après la respiration ; lorsqu'il est fonctionnellement taré, il peut être touché d'emblée. Il importe donc de le soutenir dans tous les cas.

Les *tonicardiaques* classiques sont presque toujours employés (camphre, cardiazol, caféïne, strychnine, éther, whisky et autres alcools, par la bouche et en injections) (3).

1. Un appareil permettant l'inhalation d'un mélange d'oxygène et d'acide carbonique devrait faire partie de l'installation de toute salle d'opération.

2. On a aussi recommandé la faradisation des phréniques pour stimuler la respiration (Nivard, Israël).

3. Le camphre, le cardiazol, la caféine et la strychnine stimulent également le centre respiratoire.

Parmi les médications plus énergiques, on a recommandé l'injection intra-veineuse et intra-cardiaque d'*adrénaline* (Eggleston et Hatcher). Elle a été fréquemment pratiquée. Le Comité Américain (1923) la recommande à 1/10000 contre l'intoxication novocaïnique. Mais avant de l'employer, il faudra être certain de ne pas se trouver en présence d'une intoxication due à l'adrénaline elle-même (1).

Le *massage direct du cœur* a donné des résultats à Eggleston et Hatcher dans leurs expériences sur le chat. Le Comité Américain (1923) le recommande. Dans un récent travail, Thiel rapporte des expériences qui tendent à montrer que l'action du massage direct du cœur est limitée à une stimulation du muscle cardiaque, et qu'il est incapable de chasser le sang dans les capillaires comme on l'a prétendu.

Ce massage pourra être tenté en désespoir de cause.

Thérapeutique des convulsions.

Comme les convulsions sont le symptôme clinique le plus apparent, on a cherché tout particulièrement à les combattre, en employant parfois pour cela des moyens risqués.

Parmi les anesthésiques généraux, nous avons vu qu'il faut abandonner définitivement le chloroforme pour cet usage. En Amérique, l'*éther* jouit d'une certaine vogue (Engstead, King, Rapport Américain 1923). Hofvendahl a fortement préconisé le *véronal sodique* en injections intraveineuses contre l'intoxication par la cocaïne.

Conduite à tenir en présence d'un accident.

Elle différera suivant la forme clinique :

Dans la FORME CONVULSIVE habituelle, on calmera la violence

1. Le *Comittee of The rapeutic Researches*, cité dans le rapport américain de 1923, s'élève énergiquement contre son emploi.

des convulsions par une injection de véronal sodique ou une inhalation d'éther, mais on instituera d'emblée une thérapeutique respiratoire (respiration artificielle, inhalation d'acide carbonique, lobéline). Il faut en même temps toujours soutenir le cœur, surtout s'il donne le moindre signe de fléchissement. L'injection intracardiaque et le massage direct du cœur peuvent trouver des indications exceptionnelles.

La FORME FOUDROYANTE sans convulsions relève principalement de la médication dirigée contre le choc (injection intracardiaque d'adrénaline, respiration artificielle, massage du cœur).

La PARALYSIE RESPIRATOIRE sera traitée par les moyens déjà indiqués : respiration artificielle, acide carbonique, lobéline.

Dans la FORME COMATEUSE, il faut surveiller de près le cœur et dépister les premiers signes de la souffrance respiratoire ou cardiaque.

La FORME SYNCOPALE demande essentiellement une médication cardiaque en évitant l'adrénaline dans tous les cas où on en a employé pour l'anesthésie.

En résumé, il faut que le traitement intervienne aussi rapidement que possible, avant l'arrêt cardiaque définitif (E. A. 1923). Il faut accorder une importance particulière à la thérapeutique respiratoire, et se laisser guider pour le reste par les indications tirées de l'observation du malade.

Conclusions

1° Toute anesthésie, tant locale que générale, consiste à introduire un poison dans l'organisme, et comporte par conséquent un risque d'intoxication.

2° Les accidents mortels en anesthésie locale sont rares en comparaison de la fréquence de son emploi. Ils paraissent moins fréquents que ceux de l'anesthésie générale, et même de la rachi-anesthésie.

3° L'intoxication peut être expliquée dans la plupart des cas par l'hyperdosage, la concentration excessive, l'introduction de l'anesthésique dans une veine ou dans les méninges, ou par l'état organique et psychique des malades. Il existe en outre, chez l'homme comme chez les animaux de laboratoire, des différences individuelles dans la sensibilité au poison anesthésique.

4° Dans les accidents mortels la forme convulsive est la plus habituelle. Elle reproduit très exactement l'image de l'intoxication par les anesthésiques locaux chez les animaux de laboratoire.

5° La mort survient généralement par paralysie respiratoire, suivie d'arrêt du cœur. Cette paralysie respiratoire constitue dans certains cas, le symptôme principal.

6° On observe en outre une forme foudroyante sans convulsions, une forme comateuse et une forme caractérisée par une syncope tardive. Dans ces cas, l'anesthésie locale n'a souvent joué qu'un rôle accessoire. Quelques-uns de ces cas sont dus à des doses excessives d'adrénaline.

7° Pour prévenir les accidents, il faut suivre une technique rigoureuse et prudente, qui accorde une attention par-

ticulière à la dose, à la concentration, au rythme de l'administration, au dosage de l'adrénaline et à la qualité des produits.

8° La préparation des malades ne doit pas être négligée ; elle sera adaptée aux cas particuliers.

9° L'accident une fois déclaré, il faut le combattre le plus rapidement possible. Les mesures susceptibles de soutenir et de stimuler la respiration sont les plus urgentes ; il faut également toujours soutenir le cœur.

10° L'anesthésie locale est la méthode de choix dans la plupart des interventions en oto-rhino-laryngologie, en stomatologie et en ophtalmologie. En raison des avantages qu'elle comporte, son emploi mérite d'être généralisé, sous réserve de certaines contre-indications.

Vu : le Président de la thèse,
Le 15 décembre 1928
G. CANUYT.

Vu : le Doyen,
WEISS.

Vu et permis d'imprimer.
Strasbourg, le 20 décembre 1928
Le Recteur
Ch. PFISTER.

BIBLIOGRAPHIE (1)

Abraham (Adolphe). — Cocainersparnis bei Oberflächen anästhesie (Deutsch. Med. Woch., n° 35, p. 1156).

Adduco. — Action plus intense de la cocaïne quand on répète l'administration à court intervalle (Giorn. d. R. Ac. di medicina di Torino, publié dans Arch. ital. de Biologie, 1894, XX, p. 32-43).

Aimes. — Simplification de l'anesthésie chirurgicale et réduction des doses d'anesthésique (Progrès Médical, 1927, n° 53).

Amersbach. — Über Lokalanästhesie im Gebiete des oberen Luft- und Speisewege (IV^e^ Congrès Soc. allem. O. R. L. Breslau, 1924 ; Zeitschrift f. Hals, etc., vol. VIII, n° 3, p. 310).

Andrejew. — Einwirkung d. Lokalanästhesie auf den Blutdruck bei Operationen (D. Zeitschr. f. Chir., 1925, vol. 193, p. 21, anal. Zentralbl. f. Chir., 1926).

Anrep. — Über die physiologische Wirkung des Cocaïns (Pflüger's Arch. f. d ges. Physiol., vol. 21, p. 38).

Aubriot. — Contribution à la pathogénie de l'intoxication adrénalinique chirurgicale aiguë (Rev. d'O.-N.-O., 1926, p. 205).

Bailliart. — Le rôle du sympathique en pathologie oculaire (Rap. au XL^e^ Congrès National de la Soc. Franç. d'ophtalm. Paris, 9 mai 1927).

Barau. — Des reproches faits à la cocaïne dans son emploi en chirurgie. Thèse Paris, 1895.

Bardier et Stillmunkes. — De la mort par l'adrénaline au cours de l'anesthésie chloroformique. Syncope cardiaque (C. R. de la Soc. de Biol., 1922).

— Sensibilisation bulbaire à la cocaïne par le chloroforme (C. R. de la Soc. de Biol., 16 janv. 1926, p. 118).

Batelli. — Toxicité de l'adrénaline en injections intra-veineuses (C. R. de la Soc. de Biol., 1902, 1^er^ sem., t. V, p. 1247).

1. On trouvera dans le tableau, p. 96, les références, concernant les observations d'accidents mortels, qui ne sont pas contenues dans la bibliographie.

Batelli et Taramasio. — Toxicité de la substance active des capsules surrénales (C. R. de la Soc. de Biol., 28 juin 1902, p. 815).

Bayrischen Chirurgen. — Verh. d. 6. Tagung... (Munich, 2 juillet 1922, p. 285).

Bellanger. — Mort par cocaïne dans l'urètre (J. de Méd. de Paris, 28 nov. 1927).

Berggren (Sture). — Essai de la psicaïne comme anesthésique des muqueuses (Soc. danoise O. L., 1er avril 1925 ; Arch. Intern. de Laryng., mars 1927, p. 325).

Bertram Danelius. — On the question of air embolism (Acta otolaryng. vol. XII, fasc. 3, p. 395).

Biberfeld. — Pharmakologisches über Novokaïn (Med. Klin., 1905, nº 48).

Blegvad (N.). — Avantages, inconvénients et dangers de l'anesthésie locale en O.-R.-L. (Rev. de laryng., 15-31 mars 1924).

— The signifiance of local anesthesia for O.-L. (Acta otolaryngol., 1924, vol. VI, fasc. 3-4, p. 426).

Bohne. — Ein Fall von Cocaïnvergiftung (D. Med. Woch., 1904, p. 1084).

Bonain. — 25 années de pratique en O.-R.-L. de l'anesthésique local, dit « liquide de Bonain » (Bull. d'O.-R.-L., 1923, vol. 21, nº 4).

Bonar et Sollmann. — The effects of some local anesthetics (Para-amino-benzoyl-dinormal butyl-aminoethanol and propanol ; and diethyl-amino-propyl diphenyl amino-carbinol) (J. of pharmac. and experim. therapeutics, 1922, vol. XVIII, p. 467),

Bour. — Contribution à l'étude de l'empoisonnement par la cocaïne. Thèse Paris, 1901.

Braun (Heinrich). — Uber den Einfluss der Vitalität des Gewebe auf die örtliche und allgemeine Giftwirkung lokalanästhesierender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins für die Lokalanästhesie (Arch. f. Klin. Chir., 1903, vol. 69).

— Cocaïn und Adrenalin (Suprarenin) (Berliner Klin., 1904, nº 187).

— Über die Potenzierung der örtlichen Novokainwirkung durch Kaliumsulfat (Zentralbl. f. Chir., 1913, p. 1513).

— Die Grenzen der örtlichen Betaubung in der Chirurgie (D. Med. Woch., 1922, p. 151-153).

— Die örtliche Betäubung, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und praktische Anwendung. (Aufl., Leipzig, 1921),

Brouardel. — La mort et la mort subite. Paris, 1895.

— Intoxication par la cocaïne. Responsabilité médicale. Injection de cocaïne dans une hydrocèle. Mort (Ann. d'hyg publ. et de méd. légale, 4e série, p. 289, 1905).

— Opium, morphine et cocaïne. Paris, 1906.

Bru. — Action hypotensive de la corticale surrénale et action hypertensive de la médullaire surrénale mises en évidence par la méthode des anti-sérums (Arch. des mal. du cœur, 1923, vol. XVI, p. 256).

Bruck (Franz). — Über die Unentbehrlichkeit des Cocains in der Rhinologie im Hinblick auf den Cocainismus (Münch. med. Woch., an. 75, nº 14, 1928 ; Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. XII, nº 10, 10 sept. 1928, p. 631).

Brünings (W.). — Die direckte Laryngoskopie, Bronchoskopie und Œsophagoskopie. Wiesbaden, 1910.

Brütt. — Plötzlicher Tod nach Lokalanästhesie (Dtsch. med. woch. 1918, nº 21, p. 577).

Bulson (Albert). — Butyn, a new synthetic local anesthetic : special report of the committee on local anesthesia of the section of ophtalmology of the American medical Association (Current researches in analgesia, etc., 1922, p. 34 et 343).

Cannon et Britton. — Studies on the condition of activity in endocrine glands. XX. The influence of motion and emotion on medulliadrenal secretion (Amer. J. of Physiol., 1927, nº 79, p. 433-466).

Canuyt (Georges). — L'anesthésie locale et régionale. Quelques réflexions (Congr. de la Soc. Fr. d'O.-R.-L. Paris, oct. 1926 ; Arch. intern. de laryngol., janv. 1927, p. 5).

— Anesthésie locale en O.-R.-L. (Rev. d'O.-N.-O., t. IV, nº 2, févr. 1926).

— Anesthésie locale et O.-R.-L. (Monographies O.-R.-L. intern., nº 13. Les Presses universitaires de France).

— Les accidents mortels au cours de l'anesthésie locale et régionale en O.-R.-L. (Congr. Soc. Fr. d'O.-R.-L., oct. 1928).

Canuyt et Rozier. — L'anesthésie locale. La technique pour la chirurgie de l'oreille (Rev. de Laryng., oct. 1918).

— L'anesthésie locale et régionale en O.-R.-L. Doin édit.

Canuyt et Terracol. — L'adrénaline et l'anesthésie locale (Cong. de la Soc. Fr. d'O.-R.-L. Paris, 15 déc. 1924 ; Ann. des mal. de l'oreille, 1925, p. 333).

Canuyt, Terracol et La Barre. — L'adrénaline et l'anesthésie locale

(Cong. de la Soc. Fr. d'O.-R.-L. 1925, p. 317 ; Ann. des mal. de l'oreille, t. XLV, n° 7, juill. 1926).

Carco (Paolo). — La tutocaïne en O.-R.-L. (Boll. d. Soc. ital. di biol. sperim. Vol. 2, n° 2, 1927 ; Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. XI, n° 8, 25 déc. 1927, p. 424).

Cardot et Laugier. — Le réflexe linguo-maxillaire (C.R. Soc. de Biol., 1922, vol. I, p. 529).

— Anesthésie et réflexe linguo-maxillaire (C.R. Soc. de Biol., 1922, vol. II, p. 215).

Cardot et Regnier. — Action de la cocaïne sur les nerfs moteurs (Bull. Sciences Pharmacol., 1926, n° 33, p. 10-16 et 77-91).

— Contribution à l'étude pharmacologique du chlorhydrate de cocaïne : action sur la chronaxie du nerf sensitif (J. de Physiol. et Pathol. g., t. 25, n° 1, mars 1927, p. 37).

— Action du chlorhydrate de cocaïne sur le tronc nerveux (Soc. biol., 20 nov. 1926).

Carnot et Josserand. — Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant les voies de pénétration (C. R. de la Soc. de Biol., 1902, vol. 54, p. 1472).

Carlton (Hope). — Regional anesthesia. An estimate of its place in practice (Brit. Med. J., 4 avril 1925, p. 648).

Chamlian. — De la novocaïne au point de vue chimique, pharmacodynamique et son emploi. Thèse Paris, 1910.

Chauvin et Oeconomos. — Recherches sur la nutrition des anesthésiés et des opérés (Rev. de Chir., 1913, vol. 47, n° 1, p. 345).

Chevassu et Rathery. — L'anesthésie chez les urinaires (Rapp. au 21e Congr. Franç. d'Urologie, 1921, p. 1-182).

Claude, Baruk et Lamache. — Etude sur l'injection intra-veineuse d'adrénaline (Soc. de Biol., 27 nov. 1926).

Cloëtta. — Vergiftungen, in Mohr, Staehelin, Handb. d. inn. Med., 1919, vol. 6, p. 696).

Cohen (Josef). — Erfahrangen mit Tutocain in der Hals-Nasen und Ohrenheilkunde (Zeitschr. f. Hals, etc., vol. XVI, n° 3, 1927, p. 232-234).

Copeland (A.J.). — Cocaïne, butyne, tutocaïne and other local anesthetics (Brit. Med. J., 12 juill. 1924).

Copeland (A. J.). — Psicaïne (Brit. Med. J., janv. 1925, p. 9).

Copeland et Notton. — The borocaïnes : a new class of local anesthetics (Brit. Med. J., 26 sept. 1925, n° 3378).

Courtois-Suffit et Bourgeois. — Responsabilité médicale. Mort subite au cours d'une anesthésie générale par le chlorure d'éthyle. Information judiciaire. Remarques médico-lé-

gales (Acad. de Méd., 15 mars 1921. Gaz. des Hôp., nº 22, 1921).

Crile. — La théorie cinétique du shock et l'opération sans shock ; association anocive (Rev. de Chir., 1914, nº 1).

Cunningham. — Tutocain ; a local anesthetic in rhino-laryngology (The Laryngoscope, 1926, v. 36, nº 11).

Custer (*Julius*). — Kokain und Infiltrationsanästhesie. Bâle, 1898.

Czermack. — Influence de l'anesthésie locale sur la pression artérielle (Beitr. z. Anat. Pathol. u. Therap. des ohres, etc., XXI, p. 97, Berlin 1924).

Dachmann (*Heinz*). — Lokalanästhesie oder Narkose bei Tonsillektomie ? (Halswirbelcaries nach einer in Lokalanästhesie ausgeführten Tonsillektomie) (Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. IX, nº 1, 10 juill. 1926, p. 22).

Damaye. — Alcaloïdes et mort subite (Progrès Médical, 1926, p. 733).

Danielopolu et Carniol. — Epreuve de l'adrénaline en injection intra-veineuse. Action cardio-vasculaire chez l'homme normal (Ann. de méd. Paris, 1922, vol. XII, p. 127)

Delbet (*Pierre*). — Préparation des opérés (Acad. de méd., 5 juin 1928).

Delbosc. — De la cocaïne et de ses accidents. Etude expérimentale et clinique. Thèse Paris, 1889.

Denk (*W.*). — Die Gefahren und Schäden der Lokalanästhesie (Wiener klin. Woch., 1920, p. 630).

— Die Abgrenzung der allgemeinen und örtlichen Betäubung (Verh. d. deutsch. Ges. f. Chir. Berlin, 1921, 2e partie, p. 40).

Dobrzanski (*Antoni*). — Experimentelle Untersuchungen über die Resorption von Cocain, Novocain, Alypin, Psicain, Tutocain und Syncain in den Atmungswegen (Polski przeglad o. l., vol. 4, nº 1, 1927 ; Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. XI, nº 11, 10 fév. 1928).

Dogiel. — Die entgegengesetzte Beeinflussung des Tierorganismus durch Chloroform und Kokain oder Strychnin und umgekehrt (Arch. f. d. ges. Physiol., 1909, vol. 127, p. 357-442.

Dönitz. — Kokainisierung des Rückenmarcks unter Verwendung von Adrenalin (Münch. med. Woch., 1903, nº 34).

Dragstedt et Lang. — Respiratory stimulants in acute cocain poisoning in rabbits (J. of pharmacol. and experim. Therap., janv. 1928).

Drüner. — Ist die Leistunganästhesie gefährlich? (Deutsch. Med. Woch., 1921, n° 33, p. 957).

Dufournier. — Des dangers de la cocaïne (Arch. gén. de méd., 1889, t. XXIV, p. 432).

Duhart. — De l'anesthésie par la butelline en O. R. L. (Thèse Lyon 1923).

Duttmann. — Tutocain (Münch. med. Woch., 5 nov. 1926).

Duverger. — L'anesthésie locale en ophtalmologie (Paris, 1920. Masson, éd.).

Duvoir et Richet. — La mort par inhibition (X^{e} Congrès de Méd. légale, 25 mai 1925 ; Ann. de Méd. légale, 1925, p. 193).

Eggleston et Hatcher. — A further contribution to the pharmacology of the local anesthetics (J. of. Pharmacol. et experim. Therap., 1919, vol. XIV, p. 433).

— The pharmacology of the local anesthetics (J. of. the Amer. Med. Ass., 1919, 25 oct.).

Engstead. — Cit. Current researches in Anesthesia and Analgesia, avr. 1924.

Esch (*P.*). — Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des wirksamen Bestandteils d. Nebennieren in Verbindung mit Lokalanästheticis (Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol., 1910, vol. LXIV, p. 84).

Eves (*Curtis*). — Precautions in using local anesthesia ; report of a death (Ann. of Otology, 1923, vol. XXXII, n° 3, p. 904).

Fabry. — Chlorcalcium bei Cocainvergiftung (Münch. med. Woch., 1922, p. 966).

Farr. — Anesthésie locale à la novocaïne chez l'enfant (Arch. of Pediatrics, 1920, p. 381).

Fischer (*Guido*). — Lokalanästhesie (Fortschr. d. Zahnheilk., 1927, vol. III ; Anal. Zentralbl. f. Hals, vol. X, n° 10, 10 juin 1927, p. 546).

Fischer (*A. W.*). — Beitrag zur Frage der für des Menschen tödlichen Suprarenindosis (Münch. med. Woch., 1920, n° 30).

Fiske. — Ephedrin (Ann. of Otology, vol. XXXVI, n° 3, 1926).

Flechtenmacher. — Erfahrungen mit Tutocain als Lokalanästheticum (Münch. med. Woch., 1926, n° 46, p. 1934).

Flory. — Über die Einwirkung von Novokain auf die Nieren (Dtsch. Zeitschr. f. Chir., vol. CXLIV, p. 217).

Fornet. — Studien über die Gefässwirkung des Adrenalins beim Menschen (Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., vol. 92, p. 165, 1922).

Fourès. — L'anesthésie locale des muqueuses urinaires. Essai de la butelline. Thèse Lyon, 1925.

Frantz. — Uber die individuelle Verschiedenheit im Wirkungsablauf mittlerer Cocaindosen beim Menschen (Inaugural Diss. Berlin, 1923).

Freudenthal (W.). — Die Gefahren der Lokalanästhetica und Nebennierenpräparate bei ihrer Anwendung in der Rhino Laryngologie. Sammelreferat (Zentralbl., f. Laryngol., 1912, p. 241).

Fromherz. — Über die Wirkung verschiedener Gruppen des Lokalanästhetica im Lichte verschiedener Untersuchungsmethoden (Arch. f. exper. Pathol., vol. 93, p. 34-91, 1922).

Garrelon, Lucchetti, Thuillant. — Etude expérimentale sur la syncope adrénalino-chloroformique par injection sous-muqueuse d'adrénaline (Soc. laryng. des Hôpit. de Paris, 10 mars 1926, in Arch. intern. de Laryngol., t. V, p. 1116, 1926).

Gassner. — L'anesthésie locale et régionale en O.-R.-L. Thèse Strasbourg, 1922.

Gebb. — Uber Lokalanästhesie in der Augenheilkunde mit Novokain-Kalcium sulfuricum (Münch. med Woch., 1914, vol. 1, p. 477).

Gehse (Ulrich). — Uber den Wert des Kaliumsulfat und Karbolsäurezusatzes bei der Oberflächenanästhesie mit Novokain und Cocain (Dtsch. med. Woch., 1924, n° 7).

Gerster (J.). — Über Adrenalinvergiftung (Zeitschrift f. Hals etc. Bd. 8. S. 505, 1924.

Goetz (Albert). — L'anesthésie locale et régionale en O.-R.-L. Thèse Strasbourg, 1924.

Gley. — Action du foie sur la cocaïne (C. R. Soc. de Biol., 4 juillet 1891, p. 560).

Gottlieb. — Pharmakologische Untersuchungen über die Stereoisomerie des Kokains (Arch. f. exper. pathol. und Pharmakol. 1923, vol. XCVII, p. 113).

G oudal. — De l'action de l'adrénaline sur la pression sanguine, suivant le mode d'administration. Thèse Paris, 1920.

Greenwoods et Woods. — «Status thymico-lymphaticus» considered in the light of recent works on the thymus (J. of. Hyg., vol. XXVI, n° 3, 1927, Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. XI, n° 14, 25 mars 1928, p. 777).

Grode. — Über die Wirkung längerer Cocaïndarreichung bei Tie-

ren (Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., 1912, vol. LXVII, p. 172).

Gros. — Über eine Methode die anästhesierende Wirkung der Lokalanästhetica zu steigern (Münch. med. Woch, 1910, n° 39. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., 1910, n° 62, p. 380, et n° 63, p. 80).

Guisez (*Jean.*). — Nouvelle note sur l'atoxodyne, anesthésique local dépourvu complètement de toxicité (Soc. de Chir. de Paris, 15 février 1922. Presse Méd., 3 janv. 1923).

Guns (*P.*). — L'anesthésie locale à la tutocaïne en O. R. L. (Ann. de la Soc. scient. de Bruxelles, vol. 47, série C 1927. Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. XI, n°9, 10 janv. 1928, p. 491).

Guttman. — Acute cocaïn intoxication : prophylaxis and treatment with pheno-barbital (J. of the Amer. med. Ass., 10 mars 1928).

Hamilton. — The toxicities of local anesthetics with special reference to apothesine (J. of Laboratory and clin. med., août 1926).

Hanley. — Thyroidectomies under local anesthesia and analgesia (Anesthesia and Analgesia, mai-juin 1928, p. 131).

Hara. — Untersuchungen über die Permeabilität der Zelle. IX. Mitt: Die Resorption aus der Peritoncalhöhle unter Anwendung einer neuen Methode (Biochemische Zeitschr., 1921, vol. 126, p. 281).

Harris et Simpson. — Local anesthesia in external operations on the nasal accessory sinuses (Transactions of the Amer. Acad. of Ophtalm. et Oto-Laryngol., 1926, p. 341. Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. XI, n° 12, 25 nov. 1928, p. 686).

Härtel (*Fritz*). — Die Lokalanästhesie (Neue deutsche Chir., vol. XXI, Stuttgart, 1916).

Hatcher et Eggleston. — J. of experim. Pharmacol. and Therapeutics, vol. 8, p. 385, 1916.

Heineke et Läwen. — Experimentelle Untersuchungen u. klinische Erfahrungen über die Verwendbarkeit von Novocain für die örtliche Anästhesie (Deutsche Zeitschr. f. Chir., v., 80, p. 180, 1905).

Heinze. — Experimentelle Untersuchungen über Infiltrationsanästhesie, 1898, B. 153.

Helmsing. — Über den Nachweis des Kokains im Tierkörper. Diss. Dorpat, 1886.

Henderson (*Yandell*). — The prevention and treatment of asphyxia

in the new-born (Journ. of the american med. assoc. 25 fév. 1928).

Henderson (*Yandell*) *et Haggard* (*H. W.*). — Respiratory regulation of the CO^2 capacity of the blood. II. Low levels of CO^2 and alcali induced by ether. Their prevention and reversal. (J. of biological chemistry, vol. 33, p. 345, 1918),

Heymans (*C.*). — Über die Pharmakologie der Atmung. (Vlaamsch. geneesk. tijdshr. Jg. 9, N. 14, 1928. anal. Zentr. F. Hals etc. Bd. XII, H. 10, S. 625).

Hirsch (*Caesar*). — Neuere. Wege zur Cocainersparnis bei Oberflächenanästhesie ; (Monatsschrift. f. Ohrenh. 1920, H. II; Deutsch. med. Wochenschr., 1921, H. 9, s. 239).

— Zur Idiosyncrasie frage in der Lokalanästhesie. Acta o. l., H. 1-2, 1926. Zeitschr. f. Hals. etc. B. 12. S. 222.

— Zur Frage der Nachblutung nach Suprarenininfiltration. Zeitschr. f. Hals. etc. B 10, S. 12.

— Tutocain als Oberflächenanästheticum (Deutsch. med. Woch., 1924, n° 45. Zeitschr. f. Hals. etc., vol. X, p. 7).

— Lehrbuch der Lokalanästhsie des Ohres und der oberen Luft-und Speisewegen. Stuttgart, 1925.

Hirsch, Lœwe, Lange. — Blutung und Blutstillung an experimentellen Wunden, unter dem Einfluss der Adrenalininfiltration. Zugleich Beitrag z. d. Frage der « Nachblutung » von Operationswunden (Zeitschr. f. d. ges. exper. Medizin, 1925, vol. XLVI, n° 5-6).

Hoffmann. — Über Kombination der Lokalanæsthetica mit Kaliumsalzen (Verhandl. der deutschen Gesellsch. f. Chir. 1914.).

Hoffmann et Kochmann. — Verminderung der Novokainkoncentration durch Kaliumsulfat bei der Lokalanæsthesie (Deutsch. med. Woch., 1912, n° 48, p. 2264).

— Untersuchungen über die Kombination der Lokalanästhetica mit Kaliumsulfat nebst Angabe einer einfachen Wertbestimmungsmethode der Lokalanästhetica (Beitr. zur klinische Chirurgie, mai 1914, vol. XCI, n° 3).

Hofvendahl. — Die Bekämpfung der Cocainvergiftung im Tierversuch (Biochem. Zeitschr. ; vol. CXVII, n° 1-2. Acta otolaryngol., 1922, vol. IV, p. 238).

Hooper et Becker. — A quantitative comparison of the toxicity of the alkamine esters of aromatics and used as local anesthetics (Amer. journ. of Physiol., vol. LXVIII, 1924).

Hortolomei. — Le meilleur procédé d'anesthésie dans la chirurgie

abdominale haute et en particulier dans la chirurgie gastrique (Soc. de Chir., 31 oct. 1928).

Howard (*E. F.*). — Cocain in nasal anaesthesia ; an attempt to estimate the amount of cocain actually getting to the patient when solutions or paste are used as topical applications (Laryngosc., vol. XXXV, nº 12, 1925 ; Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. IX, nº 7, 10 oct. 1926, p. 357).

Impens. — Über die Dosierung des Alypins (Med. Klin, 1913, p. 138).

Israel. — Zur künstlichen Atmung durch Faradisation der Nervi phrenici. Ein neuer Wiederbelebungsapparat (Zentralbl. f. Chir., An. 55, nº 6, 1928).

Josué. — Traité de l'artériosclérose. Paris, 1909.

Kappis. — Sensibilität und lokale Anästhesie im chirurgischen Gebiete der Bauchhöhle (Bruns'Beiträge, 1919, vol. 115, nº 1).

— Wie vermeidet man die Gefahren der Lokalanästhesie ? (Med. Klin., 1921, p. 187-189).

Kazda. — Les défauts des anesthésiques locaux habituels (Zentralbl. f. Chir., An. LIII, nº 9, 27 fév. 1926).

King (*James J.*). — Synergistic analgesia in head surgery with special reference to novocain, magnesium sulphate and morphin (Laryngoscope, March., 1925, vol. XXXV, p. 200. Medical Times, vol. LIII, nº 3, 1925).

— Local anesthesia in oto-laryngology and rhinology. With supplement on the toxic effects of local anesthetics (New-York, 1926. Hoeber, Edit).

Kirchheim. — Über Wirkung und Dosierung des Adrenalins bei subkutanen Injektionen (Münch. med. Woch., 1900, S. 2694).

Klapp. — Experimentelle Beiträge zur Wirkung der Nebennierenpräparate (Deutsch. Zeitschr. f. Chirurg. B. 71, S. 187).

Kleine. — Über Entgiftung im Tierkörper (Zeitschr. f. Hygiene, B. 36. S. I, 1901.)

Kochmann. — Die theoretischen Grundlagen der Lokalanästhesie (Zeitschr. f. Hals, etc., B. 8, H. 3, 1924 (Kongressbericht).

— Zur Pharmakologie der örtlichen Betäubung (Deutsch med. Wochenschr., 1926, N. 40, S. 1691).

Kohlhardt. — Über Entgiftung des Kokains im Tierkörper (Verh. des deutschen Chir. Kongr., 1901, p. 644, et Arch. f. klin. Chir., 1902, vol. LXIV, p. 927).

Krecke. — Die Ungefährlichkeit des Novokain (Münch. med. Woch., 1910, nº 46, p. 2447).

Kredel. — Bemerkungen zur Braun'schen Lokalanästhesie (Zentralbl. f. Chir., 1911).

Kreitmair. — Die pharmakologische Wirkung des Ephedrins (Arch. f. exper. Pathol., vol. CXX, p. 189).

Kritzalis. — Etude sur un nouvel anesthésique local : la Butelline. Thèse Lyon, 1924.

Langecker. — Uber die Verwendbarkeit von Novokain und Adrenalinlösungen für die Lokalanästhesie (Deutsch. med. Woch. 1927, nº 45, p. 1895).

Lapicque et Legendre. — Altérations des fibres nerveuses myéliniques sous l'action de divers poisons nerveux (J. de Physiol. et de Pathol. gles.. 1922, p. 163).

La Rossa et Riccio. — L'adrénaline est-elle dangereuse dans l'anesthésie régionale locale ? (Paris Médical, 24 oct 1925.)

Laurens (*Georges*). — De l'anesthésie locale en O. R. L. (Congr. de la Soc. Franç. d'O. R. L., 1919, p. 49).

— Comment faut-il employer l'adrénaline en O. R. L. (Acad. de Méd., 24 nov. 1925).

Läwen. — Über die Verwendung des Novokains in Natriumbikarbonat-Kochsalzlösungen z. lokalen Anästhesie (Münch. med. Woch., 1910, p. 2.044).

Lebar (*Max*). — L'anesthésie locale peut et doit être appliquée à toute la chirurgie de la tête, de la face et du cou. Thèse Alger, 1921.

Le Brocq. — Report on the local anesthetics recommended as substitutes for cocain (Brit. med. Journ., mars 1909).

Lecène et Moulonguet. — A propos de l'anesthésie locale sans adrénaline (Soc. de Chir., 23 mai 1928 Presse. Méd., 30 mai 1928, p. 679).

Legrand. — Anesthésie locale. Paris, 1900.

Le Mée. — Des analgésiques locaux et leur emploi en chirurgie O. R. L. (Ann. des mal. de l'oreille, 1912, p. 229).

Lépine. — Des accidents aigus d'intoxication par la cocaïne (Sem. méd., 22 mai 1889).

Lermoyez et Aubertin. — Les effets toxiques de l'adrénalisation de la fosse nasale (Ann. des mal. de l'oreille, sept. 1909, p. 289).

Lesage. — Toxicité de l'adrénaline en injections intra-veineuses pour le chat (C. R. de la Soc. de Biol., 1904, vol. LVI, p. 665).

— Toxicité de l'adrénaline en injections intra-veineuses pour

le chien (C. R. de la Soc. de Biol., 1904, vol. LVI, p. 632).

Leshure. — Barbital as a preventive of cocain toxicosis : a prelimi. nary report (J. of the Amer. Med. Ass., 16 janv. 1927. Anal-in Anesthesia et Analgesia, février 1928, p. 13).

Levy. — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung d. Cocains bei längerer Darreichung (Inaugural Diss. Strasbourg, 1913).

Levy. — A cardiac effect of adrenalin in chloroformed subjects. (Brit. med. Journ. 1912, vol. 2, p. 627).

Lewin. — Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Pharmakologisch-Klinisches Handbuch. Berlin, 1899.

Liebl. — Uber Lokalanästhesie mit Novokain-Suprarenin (Münch. med. Woch., 1906, p. 201).

Liebreich. — Uber lokale Anästhesie (Verh. d. 7. Kongr. f. inn. Medizin, 1888, p. 245).

Loebell Helmuth. — Recherches expérimentales sur les modes d'application de la cocaïne sur les muqueuses (IVe Congr. Soc. allem. d'O. R. L. Breslau, 1924. Anal. Arch. intern. de Laryng., déc. 1924).

Lovett. — The thymus obsession (Boston Med. et Surg. Journ., 16 février 1928).

Luc. — L'anesthésie locale par infiltration en O.R.L. (Congr. de la Soc. Franç. d'O.R.L. 1912, Vol. 4, nº 2. Ann. des mal. de l'oreille, 1912, Vol. XXVIII).

Lucchetti. — Des dangers de l'association chloroforme-adrénaline dans la chirurgie endo-nasale (Arch. intern. de Laryngol., mai 1928, t. VII, p. 628).

Luckhart et Koppanyi. — Studies on the hemodynamic action of subcutaneously injected epinephrin. I. Some conditions under which hypodermically administred epinephrin gives a pressor effect. (Amer. Journ. of Physiol., 1927, Vol. LXXXI, p. 436-452).

Lukov (I). — Über lokale Oberflächenanästhesie in der Rhino-Laryngol. (Russ. O.L., 1926, nº 2. Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol IX, nº 5, 10 sep. 1926, p. 246).

Lundgren (Alf.). — Zur Frage der Lokalanästhesie oder Narkose bei Strumaoperationen (Arch. f. klin. Chir., vol. CXLVII, nº 3, 25 mai 1928, p. 171).

Mc Cuskey. — Untoward reactions in regional and local anesthesia. (Anes. and Analgesia, juillet-août 1928, p. 248).

Magitot. — Sur l'action mydriatique de l'adrénaline (Ann. d'oculist., juill. 1927, p. 481).

Marion. — De l'emploi de la cocaïne comme anesthésique de l'urèthre et de la vessie (Bull. Soc. Franç. d'Urol., 1922, p. 125).

Marschik. —Merkwürdiger Vorfall bei Novokain-Lokalanästhesie. Bulbäre Intoxication (Wien. klin. Woch., 1921, nº 25).

Etienne-Martin et Mouriquand. — Mort subite chez les enfants. (Rapp. au Congr. intern. de Méd., 1913).

Maurel. — La cocaïne. Ses propriétés toxiques et thérapeutiques. Paris, 1895.

Mayer (Karl). — Zur Therapie der Cocainvergiftung. (Schweiz. med. Woch., 1921, nº 33. et Zeitschr. f. Ohrenbeilk, 1922).

Mayer, Skillern, Sonnenschein. — Report of the comittee on the advantages and disavantadges of various local anesthetics in nose and throat work (*1o Rapport*) (The Laryngosc., 1920, Vol. 30, p. 443).

Mayer, Skillern, Sonnenschein, Chamberlin. — Advantages and disavantadges of the various local anesthetics in nose and throat work. (Further report of the Committee.) (*2º Rapport*) (J. of the Amer. med. Ass., 1921, Vol. LXXVII, p. 1336).

Mayer (Emil). — Les effets toxiques par suite de l'emploi des anesthésiques locaux (*3º Rapport*) (J. of the Amer. med. Ass., 15 mars 1923).

— Une nouvelle étude des effets toxiques de l'anesthésie locale (Médical Times, nov. 1924) (*4º Rapport*).

— An analysis of the reports of fatalities following the use of local anesthetics, with a résumé of recent studies on the subject, including a summary of 14 additionnal fatalities not hitherto reported (Ann. of O.R.L., Vol, 37, nº I, Mars 1928, p. 404) (*5º Rapport*).

Mayoux. — Mort subite par injection de novocaïne-adrénaline dans la région amygdalienne (Ann. des mal. de l'oreille, t. XLVII, nº 6, juin 1928, p. 577).

Meeting of Scotch anesthesists. — Brit. med. Journ , 21 juin 1924, p. 1.091.

Minchew (B. H.). — Essentials of successful local anesthesia (Southern Med. J., vol. XX, nº 10, 1927. Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. XI, nº 14, 25 mai 1928, p. 775).

Moog (O.). — Mikrocapillarbeobachtungen über die Wirkung einiger Gefässmittel (Klin. Woch., 1922, nº 19, p. 944).

Moran. — Contribution à la défense de la cocaïne en anesthésie urinaire (J. d'Urologie, 1927, t. XXIV, p. 154-159).

Morhardt. — Les facteurs psychiques et émotifs dans les affections organiques (Presse Méd., 29 févr. 1928, p. 260).

Morian. — Irritation rénale après anesthésie à la novocaïne (Zentralbl. f. Chir., 1er août 1925).

Mosso (*Ugolino*).— Über die physiologische Wirkung des Cocains. (Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., vol. XXIII, p. 153, 1887.)

— La Peur (Alcan, édit. Paris).

Moulonguet et Lucchetti. — Les injections sous-muqueuses d'adrénaline sont-elles nocives chez les sujets chloroformés (Soc. de Laryng. des Hôpit. de Paris, 10 févr. 1926. Arch. intern. de Laryngol., t. V, p. 858, 1926).

Mouzon. — L'éphédrine (Presse méd., 1927, p. 1111).

Nice et Neill. — Action de l'adrénaline sur la respiration (Amer. Journ. of Physiol., août 1925, vol. LXXIII).

Nielssen et Higgins. — Journ. of Labor. and clin. med., avril 1923).

Nivard. — Les accidents généraux de l'anesthésie (Sem. dentaire, 10e année, n° 4, 1928).

Novak. — Expériences avec la solution de Gehse (3e Congrès Soc. Tchéco-Slov. d'O. R. L., 31 mai 1924. Arch. intern. de Laryngol., 1926, p. 720).

— L'anesthésie des muqueuses par la tutocaïne (4e Cong. Soc. Tchéco-Slov. d'O. R. L., 23 mai 1925. Ann. mal. de l'oreille, t. XLVII, mai 1928, p. 528).

Nuzzi. — Anesthésie locale en chirurgie infantile et en orthopédie. Bologne, 1922.

Pauchet (*Victor*). — Rôle de l'anesthésie locale et régionale dans la grande chirurgie (Congr. franç. de Chir., oct. 1913, p. 227).

Pauchet, Sourdat et Labat. — L'anesthésie régionale. Paris, 1921.

Péraire. — Le nikétol (Soc. d. chir. de Paris, 15 déc. 1922. Presse Méd., 3 janv. 1923).

Perreau. — L'anesthésie locale et la responsabilité médico-chirurgicale (Ann. d'hygiène et de Méd. légale, 1909).

Petrovitch (*Gavrilo*). — Contribution à l'étude de l'anesthésie locale et régionale du larynx. Thèse Strasbourg, 1926.

Piquand et Dreyfus. — Recherches sur quelques anesthésiques locaux (Journ. de Physiol., 1910).

Placeo. — Observation sur la pression artérielle dans diverses formes d'anesthésie (Minerva medica, 20 déc. 1927. Presse Méd. 18 avril 1928, p. 59).

Portmann et Leduc. — L'anesthésie loco-régionale en O. R. L. et en chirurgie cervico-faciale. Paris, Doin édit., 1928.

Pouchet. — Leçons de pharmacodynamie. Paris, 1900, t. I, p. 506.

Pouey (*Enrique*). — Lokalanästhesie durch Niketol (Anal. in Zentralbl. f. Hals, etc., vol. IX, n° 9, 10 nov. 1926, p. 524).

Poulsson. — Cocain (in Hefters Handbuch für Pharmakologie).

Pradal (*Victor*). — Contribution à l'étude du chlorhydrate de cocaïne au point de vue de ses actions physiologiques et thérapeutiques. Thèse Montpellier, 1885.

Proskauer (*A.*). — Lokalanästhesie und Nebennierenerkrankung (Laryngolog. Ges. Berlin, 4 nov. 1913. Berliner klin. Woch., 1914, n° 4).

Reclus (*Paul*). — L'anesthésie localisée par la cocaïne. Paris 1903.

Reclus et Isch-Wall. — La cocaïne en chirurgie courante (Rev. de Chir., 1889, p. 149).

Régnier (*Jean*). — Essai de mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses de la cornée par les anesthésiques locaux. Comparaison des pouvoirs anesthésiques de la cocaïne, de la novocaïne et de la stovaïne (Acad. des Sciences, 24 sept. 1923, p. 558).

Richaud et Mercier. — Sur la dose convulsivante et la dose mortelle (par la voie veineuse) de chlorhydrate de cocaïne chez le chien (C. R. Soc. de Biol., 1923, vol. II. p. 74).

Richet (*Ch.*). — De l'anaphylaxie dans l'intoxication par la cocaïne (Arch. intern. de pharmacodyn. et thérap., vol. XVIII, 1908, p. 5).

Rifatwachdani (*S.*). — Das Schicksal des Cocains und Ekgonins im Organismus (Biochem. Zeitschr., vol. LIV, p. 83, 1913).

Ritzmann. — Über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie (Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., vol. LXI, 1909).

Rocher. — L'anesthésie locale à la cocaïne (1/300) et la rachianesthésie à la novocaïne chez l'enfant et l'adolescent (Arch. de méd. des enfants, 1922, t. XXV, p. 705-719).

Römke. — Epileptiforme Krämpfe als Komplikation bei Paravertebral-anästhesie am Halse (Acta chir. scandinavia, vol. LIX, p. 545, 1925).

Ross (*L.-E.*). — Ephedrine and cocaïne synergy (Arch. of O. L., vol. V, n° 6, 1927, anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. XI, n° 6, 25 nov. 1927, p. 293).

Rost. — Die örtliche Betäubung in der Chirurgie (Klin. Woch. 1925, n° 37).

Rougetet (*Maurice*). — La butelline en ophtalmologie. Thèse Lyon, 1923.

Ruth (*Léo*). — Renforcement de l'action analgésique de la cocaïne (C. R. Soc. de Biol., vol. XCVII, p. 1646, 1927).

Sallinger. — 6 th. Annual Meeting of the American Anesthesists, 1918.

Schenk et Heimann-Trosien. — Die Wirkung des Adrenalins auf den menschlichen Blutdruck und Blutzuckerspiegel bei verschiedener Anwendungs-art. (Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Berlin, 1922, vol. XXIX, p. 401).

Schmieden et Sebenig. — Über die Wahl des Betaübungsverfahrens in der praktischen Chirurgie. (Deutsch. med. Woch., Jg. 53, nº 49, nº 1927 ; Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. XII, nº 2, 10 mai 1928, p. 71).

Schröder. — Tierexperimentelle Untersuchungen über die Toxicologie des Alypins (Deutsch. med. Woch,, 1913, p. 1459).

Schulemann (*Werner*). — Tutocain (Klin. Woch., Jg. 3, nº 16, 1924).

Schwartz (*Alfred*). — Les réactions des réflexes de posture aux poisons nerveux (Rev. d'O.-N.-O., t. III, nº 7 et 8, 1925).

— Action stimulante de la lobéline dans les états dépresslfs du centre respiratoire consécutifs à la narcose au chloroforme (C. R. Soc. de Biol., 9 juill. 1926, t. XCV, p. 693).

— Effets généraux de la lobéline sur les centres nerveux de la souris (C. R. Soc. de Biol., 11 févr. 1927, t. XCVI, p. 645).

— Le degré de tolérance des souris chloroformées pour la lobéline (C. R. Soc. de Biol., 11 févr. 1927, t. XCVI, p. 648).

Seifert (*Otto*). — Die Nebenwirkungen der modernen Arzneimittel (2 Auflage Leipzig, 1923).

Seiffert (*Anton*). — Tutocain, ein neues Lokalanästhetikum (Deutsch. med. Woch. 1924).

Serapio de Léon. — L'anesthésie locale à la butelline en chirurgie générale. Thèse Bordeaux, 1926.

Sikemeyer. — Erfahrungen über Adrenalin und-Kokainadrenalinanästhesie (Arch. f. klin. Chir., vol. LXXVIII, nº 2).

Snapp (*Carl F.*). — A fatality following the injection of a local anesthetic (Ann. of Otology, vol. XXXVII, nº 3, 1928, p. 974).

Sollman. — The comparative efficiency of local anesthetics (J. of the Amer. med. Ass., 26 janv. 1918, vol. LXX, p. 216).

— Absorbability of anesthetics from urethra (J. of pharmacol. and exper. therap., mars 1918 ; J. of the Amer. med. Ass., 1918, p. 1261).

— J. of Pharmacol. and exper. Therap., 1917, vol. X, p. 379 et 1920, vol. XIV, p. 135.

Soupault. — Dissociation des centres bulbaires par la novocaïne (Presse méd. 25 avril 1923).

Speiser (F.). — Über die Verwendung des Lokalanästheticums, S. F. 147 in der R. L. — (16e réun. ann. des O. R. L. Suisses, Berne 30 juin 1928. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. 13, n° 3, 10 déc. 1928, p. 175).

Stanton. — Anesthetic preferences of American surgeons compiled from reports received from 640 surgeons (Ann. of Surg., août 1927, p. 273-277).

Steichele.—Weitere Erfahrungen mit Tutocain (Deutsch. med. Woch., 1926, n° 46, p. 1948 ; Anal. Zentralbl. f. Chir., 1927, p. 1201).

Suchanek. — Tutocain, ein neues Lokalanästheticum in der Laryngo-Rhinologie (Wien. klin. Woch., 1924, n° 27).

Symes Thomson. — Idiosyncrasy to adrenalin with reference to its employment with local anesthetics and in Goetsch's test for hyperthyroidism (The Lancet, Vol. CCVI, n° 5250, 12 avril 1924).

Takats (G. de). — Prolongation of local anaesthesia with Eucupin. (Anal. in Zentralbl. f. Hals, etc. Vol. IX, n° 10, 25 nov. 1926, p. 613).

— The limitation of local anesthesia (Illinois med. J., Vol. L., n° 3, 1926. Anal in Zentralbl. f: Hals, etc., Vol. X, n° 5, 25 mai 1927, p. 255).

Talkowsky (V.). — Zur Frage der allgemeinen Narkose und der Lokalanästhesie (Novyi Chir. arch., Vol. XII, n° 2, 1927. Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. XI, n° 2, 25 sept. 1927, p. 78).

Tatum, Atkinson, Collins. — Intoxication aiguë par la cocaïne. Etude expérimentale. Sa prophylaxie et son traitement (J. of Pharmacol. et exper. Therap., déc. 1925).

Thiel. — Effect of direct massage of the heart on restoration of circulation (Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. und Chir., vol. XL, p. 656, 1928).

— Wird die Giftigkeit des Cocains durch Kombination mit Adrenalin herabgesetzt (Deutsch. Zeitschr. f. Chir., 1904, vol. 74, p. 434).

Ticho. — Pancaïne. — Un nouvel anesthésique local (Zeitschr. f. Stomat., vol. XXIII, n° 10, 1925).

Tivy. — Mort par cocaïne en urologie (Brit. Med. J., 1906, p. 868. Med. Klin., 1907).

Tobias et Kroner. — Zur Frage der Cocainidiosynkrasie (Berliner klin. Woch., 1918, p. 162).

Tolstikov. — Über die Wirkung des operativen Eingriffs auf den

Blutdruck (Deutsch. Zeitschr. f. Chir., vol. CXCI, 1927, p. 252. Anal. in Zentralbl. f. Chir., 1926, p. 695).

Toupet. — Traitement des syncopes anesthésiques par l'adrénaline intracardiaque (Soc. de Chir., 16 mars 1927).

Trendtel. — Gefahr der Anwendung des Whiteheadschen Mundsperrers beim jungen Kind (Klin. Woch. Jg. 6, nº 51, 1927. Anal. in Zentralbl. f. Hals, etc., vol. XII, nº 3, 25 mai 1928, p. 179).

Trivas. — L'adrénaline et ses applications en O. R. L. Thèse de Bordeaux, 1902.

Turner. — Drugs and solutions used in local anesthesia (Brit. med. Journ. 7 mars 1925, p. 455).

Ury (Oscar). — Über Cocainempfindlichkeit und deren Beziehungen zur Adrenalinsekretion in den verschiedensten Phasen des weiblichen Geschlechtslebens (Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkol., 1911, vol. LXIX, p. 621).

Van Hook (Weller). — The place of nitrous oxyd-oxygen-ether anesthesia in Surgery (Researches in Anesthetics, déc. 1923, p. 210).

Vibert. — Précis de Toxicologie.

Vilenski. — Emploi de l'adrénaline dans l'anesthésie locale en O. R. L. Thèse Paris, 1925.

Viskowskr. — Le traitement de l'intoxication par la cocaïne (Congr. Tchécoslov. d'O. R. L., 1923. Ann. des mal. de l'oreille, 1924, p. 700).

Wagner. — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen d. Lokalanästhetica Psicain und Tutocain (Archiv. f. exper. Pathol. und Pharmakol., vol. CIX, nº 1-2, p. 64, 1925).

Wasowshy Totwen. — Das Mercksche Psicain (Polski przeg. O. L., vol. 3, nº 3-4, 1926 et Monatschr. f. Ohrenheilk., 1927, nº 3, Jg. 61).

Watson Williams (E.). — Psicain : an artificial cocain (Brit. med. J., janv. 1925, p. 11).

— Borocain. : A new local anesthetic (Lancet, vol. CCX, nº 1, 1926; Anal. Zentralbl. f. Hals, etc., vol. IX, nº 4, 1926, p 59).

Webster. — Anesthesia fatalities during a five years period (1919-1924) in a series of 37.241 recorded administrations (Anesthesia et Analgesia, oct. 1924, p. 176).

Weeks (Alanson) et Le Roy Brooks. — Les désavantages de la solution d'adrénaline en anesthésie locale en chirurgie générale (Researches of Anesthesia, oct. 1926, p. 256).

Weigand. — Über akute Kokainvergiftung (Diss. Leipzig, 1897).

Weiss. — Study of the action of calcium in experimental cocain poisoning (J. of the Amer. med. Ass., vol. LXXXI, 1923, p. 1282).

Weiss et Magassy. — Beitrag zur endotrachealen Anwendung und zur Wirkungsweise des Adrenalins (Zeitschr. f. d. ges. exper. Med., 1927, vol. LVIII, p. 608).

Wiechowsky. — Über das Schicksal des Kokains und Atropins im Tierkörper (Arch. f. exper. Pathol., vol. LXVI, n° 1, 1901).

Wiedhopf (Oscar). — Die Neben-und Nachwirkungen der örtlichen Betäubung (Deutsch. Zeitschr. f. Chir., vol. CLXVII, p. 392, 1921.

Wiemann. — Klinische Untersuchungen über das Verhalten von Blutdruck und Puls während und nach Novokain-Suprarenin Anästhesierung (Deutsch. Zeitschr. f. Chir., 1922, vol. CLXX, p. 150.

Williams. — L'utilisation du barbital pour éviter la toxicose par anesthésie locale (Laryngoscope, déc. 1927, p. 921. Anal. in O.-R.-L. Intern., mai 1928, p. 233).

Willsttäter.— Über die Synthese des Psikains (Münch.med. Woch., 27 juin 1924, n° 26, p. 849).

Winterstein (O.). — Über Unglücksfälle bei paravertebraler Zervikalanästhesie (Münch. med. Woch., 1922, p. 931, 933).

— Das Lokalanästheticum S. F. 147 (Münch. med. Woch., Jg. 74, n° 41, 1927,p. 1746-1749); Anal. Zentralbl. f. Hals,etc. vol. XII, n° 4, 10 juin 1928, p. 219).

Wood (W. Quarry). — Local anesthesia in general practice (Practioner, vol. CXVI, n° 4, 1926); Anal. Zentralbl. f. Hals, etc. vol. IX, n° 12, 25 déc. 1926, p. 775).

Zeemann. — Über Verstärkung der Cocainwirkung durch hypertonische Traubenzuckerlösung (Wiener klin. Woch., 1922, p. 394).

Zorn. — Beiträge zur Pharmakologie der Mischnarkose. II. Combination der Lokalanästhetica (Zeitschr. f. experim. Pathol. und Pharmakol., 1912).

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 1

APERÇU HISTORIQUE 4

I. — Etude expérimentale 8

Les effets locaux des anesthésiques 9

Les effets généraux des substances anesthésiques 16

L'intoxication par les anesthésiques chez les animaux .. 17

Divers facteurs susceptibles d'influencer la toxicité des anesthésiques locaux 31

Les effets généraux de l'adrénaline 48

La « Qualité » d'un anesthésique 56

Moyens d'augmenter la qualité des anesthésiques 57

Les Synergismes 58

Les Succédanés 61

Résumé 67

II. — Étude critique de la littérature concernant les accidents mortels 69

Difficultés de cette étude 69

Relevé des cas publiés 72

Cas où l'autopsie a fait découvrir une cause de mort autre que l'anesthésie locale 73

Cas où l'histoire clinique permet de douter que l'anesthésie locale soit la cause de la mort 74

Cas de mort par « erreur fatale » 77

Association d'anesthésiques locaux ou d'adrénaline à l'anesthésie générale 80

Cas retenus 86

Nouvelles observations 87

Tableau 96

III. — Etude clinique des accidents mortels 97

Symptomatologie 97

Formes cliniques 103

Diagnostic 106

Constatations anatomo-pathologiques 106

IV. — Etude étiologique et pathogénique des accidents mortels 108

Etude des facteurs susceptibles de jouer un rôle étiologique 108
Recherche de la cause des accidents mortels (pathogénie). 126
Théorie de la mort subite 127
Théorie de l'embolie d'air 132
Théorie de l'intoxication 133
V. — Mortalité. Indications et contre-indications de l'anesthésie locale 139
VI. — Traitement prophylactique et curatif 145
Traitement prophylactique 145
Mesures pré-opératoires 145
Mesures à prendre au moment de l'anesthésie (technique) 149
Traitement curatif 158
Conduite à tenir en présence d'un accident 162
Conclusions 164
Bibliographie 166

79. — Imp de la Faculté de Méd. Jouve et Cie, 15, rue Racine Paris. — 1-29